

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES
DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

POUR OBTENIR

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ

PAR

XAVIER MONSEUR

1^{re} THÈSE. — ALCALOÏDES DU DIPLORHYNCHUS CONDYLOCARPON ssp. MOSSAM-
BICENSIS. ISOLEMENT ET DÉTERMINATION DES STRUCTURES

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

SOUTENUES LE 20 DÉCEMBRE DEVANT LA COMMISSION D'EXAMEN

MM. C. PREVOST	{	<i>Président.</i>
M-M. JANOT		<i>Examineurs.</i>
P. CADIOT		

1963

=

T H E S E S

présentées

A LA FACULTE DES SCIENCES

DE L'UNIVERSITE DE PARIS

pour obtenir

LE TITRE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITE

par

Xavier MONSEUR

=====

1ère THESE - Alcaloïdes du Diplorhynchus condylocarpon ssp. mossambicensis. Isolement et détermination des structures.

2ème THESE - Propositions données par la Faculté.

Soutenues le 20 décembre 1963, devant la Commission d'Examen

MM. C. PREVOST

Président

M.-M. JANOT

P. CADIOT

} Examineurs



FACULTE DES SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE PARIS.

Doyen H. Zamansky

PROFESSEURS

G. JULIA	T Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
DE BROGLIE	T Théories physiques.
PRENANT	T Anatomie et Histologie comparées.
GRASSE	T Evolution des êtres organisés.
PREVOST	T Chimie organique.
CHAUDRON	T Chimie appliquée.
WYART	T Minéralogie et Cristallographie.
TEISSIER	T Zoologie.
MANGENOT	T Biologie végétale (Orsay).
AUGER	T Physique quantique et relativité.
MONNIER	T Physiologie générale.
PIVETEAU	T Paléontologie.
ROCARD	T Physique (E. N. S.).
CARTAN	T Mathématiques (E. N. S.).
LAFFITE	T Chimie générale.
FAVARD	T Géométrie supérieure.
COULOMB	T Physique du Globe.
Melle COUSIN	T Biologie Animale (S. P. C. N.).
CHRETIEN	T Chimie minérale.
DRACH	T Zoologie.
KASTLER	T Physique (E. N. S.).
EPHRUSSI	T Génétique.
RIVIERE	T Géologie S. P. C. N. et sédim.
GAUTHERET	T Biologie Végétale (P. C. B.).
LUCAS R.	T Recherches Physiques.
THOMAS A.	T Biologie cellulaire.
ARNULF	T Optique appliquée.
MORAND	T Physique Enseignement.
SOLEILLET	T Physique (P. C. B.).
FORTIER	T Mécanique exp. des fluides.
DANJON	T Astronomie.
PETIT	T Biologie maritime.
QUENEY	T Météorologie et dynamique atmosphérique.
GALLIEN	T Embryologie.
EICHHORN	T Botanique.
DE CUGNAC	T Biologie végétale (S. P. C. N.).
Melle CAUCHOIS	T Chimie Physique.
THELLIER	T Physique du Globe.
L'HERITIER	T Biologie Générale (Orsay).
GRIVET	T Radioélectricité (Orsay).
PONCIN	T Mécanique Générale.
DUBREIL	T Arithmétique et théorie des Nombres.
QUELET	T Chimie Organique.
CAGNIARD	T Géophysique appliquée.
CHAMPETIER	T Chimie macromoléculaire.
CUVILLIER	T Micropaléontologie.

JUNG	T Pétrographie
TRILLAT	T Microscopie et diffraction électronique.
WIEMANN	T Chimie organique et structurale.
JACQUINOT	T Spectroscopie et physique céleste (Orsay).
VASSY	T Physique de l'atmosphère.
DESTOUCHES	T Théories physiques.
AMIEL	T Chimie générale.
HOCART	T Minéralogie et Cristallographie.
J. P. MATHIEU	T Physique -Optique.
COUTEAUX	T Biologie animale (P. C. B.).
MAY	T Zoologie (Orsay).
CHOQUET	T Théorie des fonctions et Topologie.
FELDMANN	T Biologie Végétale marine.
GUINIER	T Physique des Solides (Orsay).
JOST	T Physiologie comparée.
FORTET	T Calcul des Probabilités et Physique mathématique.
SCHWARTZ	T Calcul différentiel et Intégral.
CHOUARD	T Physiologie Végétale.
MALAVARD	T Aviation (Technique Aéronautique).
BRELOT	T Calcul différentiel et intégral.
NORMANT	T Synthèse organique générale.
BENARD	T Chimie minérale.
BUVAT	T Botanique (E. N. S.).
DUGUE	T Statistiques Mathématiques.
SOULAIRAC	T Psychophysiologie.
ULRICH	T Physiologie Végétale.
MARECHAL	T Optique théorique et Appliquée.
KIRRMANN	T Théories Chimiques.
CHADEFAUD	T Botanique.
Melle LE BRETON	T Physiologie de la nutrition.
SALEM	T Mathématiques générales.
LELONG	T Application de l'analyse à la géométrie.
DEVILLERS	T Anatomie et Histologie Comparée.
EHRESMANN	T Topologie Algébrique.
FRANCON	T Physique (S. P. C. N.).
GLANGEAUD	T Géographie phys. et Géologie dynamique.
GODEMENT	T Techn. Mathém. de la Physique.
PISOT	T Techn. Mathém. de la Physique.
ROCH	T Géologie.
SCHATZMAN	T Astrophysique.
TERMIER	T Paléontologie stratigraphique.
ZAMANSKY	T Mathématiques Générales.
LENNUIER	T Physique (M. G. P.).
RIZET	T Génétique (Orsay).
ROUTHIER	T Géologie appliquée.
Mme TONNELAT	T Physique Théorique.
DIXMIER	T Mathématiques (M. P. C.).
SOUCHAY	T Chimie générale.
AIGRAIN	T Electrotechnique générale.
BRUSSET	T Chimie systématique.
M. LEVY	T Physique théorique des hautes énergies (Orsay).
Mme CHAIX	T Chimie biologique.
Mme HUREL-PY	Biologie Végétale (P. C. B.).
PIAUX	T Chimie (M. P. C.).

BRUN	T Mécan. théorique des fluides.
LEDERER	T Chimie biologique.
Mme DUBREIL	T Mathématiques (Agrégation).
Mme LELONG	T Mathématiques (E. N. S.).
BELLAIR	T Géologie (S. P. C. N.).
COTTE	T Physique électricité.
DUBOIS J. E.	T Chimie organique.
LAMOTTE	T Zoologie (E. N. S.)
MICHEL A.	T Chimie Minérale (Orsay).
OLMER	T Energétique générale.
ROUAULT	T Electricité (Orsay).
GAUTHIER	T Mécanique appliquée.
BARCHEWITZ	T Chimie Physique.
BROSSEL	T Physique atomique.
BUSER	T Physiologie comparée.
CAMUS	T Physiologie Végétale BMPV.
CASTAING	T Physique (Orsay).
CUBIEN	T Minéralogie et Cristallographie.
MOYSE	T Physiologie Végétale (Orsay).
NOIROT	T Evolution des Etres Organiques.
PANNETIER	T Chimie générale (Orsay).
POSSOMPES	T Zoologie.
PULLMANN	T Chimie théorique.
TEILLAC	T Physique Nucléaire et Radioactivité.
TONNELAT	T Biologie Physico-Chimique.
VILLE	T Econométrie.
WILLEMART	T Chimie (P. C. B.).
DODE	T Chimie (Orsay).
FREYMANN	T Recherches Physiques.
GUINOCHET	T Biologie Végétale S. P. C. N. (Orsay).
ROLLET	T Chimie (P. C. B.).
Melle JOSIEN	T Chimie S. P. C. N.
CHEVALLEY	T Géométrie algébrique et théorie des groupes.
ARNOULT	T Electronique (Orsay).
CHAPELLE	T Physique (Orsay).
DELANGE	T Mathématiques (Orsay).
DENY	T Mathématiques Générales (Orsay).
GERMAIN	T Mécan. théor. des fluides.
LUCAS G.	T Géologie
ALLARD	T Chimie Physique
BERTHELOT	T Phys. fondamentale des hautes énergies (Orsay).
BRICART	T Météorologie et phys. de l'Atmosphère.
Mme ALBE-FESSARD	T Psychophysiology.
FRIEDEL	T Physique des Solides (Ors).
M. JULIA	Etudes des Moléculaires naturelles complexes.
LENDER	T Biologie animale (S. C. P. N.), (Orsay).
MAGAT	Physico-chimie des radioéléments.
Melle QUINTIN	T Electrochimie.
MONOD	T Chimie du métabolisme.
BENOIT	T Physiologie Animale (Orsay).
DE POSSEL	T Analyse numérique.
CHARLOT	T Chimie analytique.
HAISSINSKY	T Radiochimie.

LEMEE	T Physiologie Végétale BMPV (Orsay).
GUERIN	T Chimie M. P. C. (Orsay).
CHATELET M.	T Chimie (P. C. B.).
JEAN	T Physique Nucléaire (Orsay).
MATTLER	T Physique S. P. C. N.
MICHEL L.	Phys. Théor. des Hautes Energies (Orsay).
BERGERARD	T Zoologie (Orsay).
BERTEIN	T Electronique (Orsay).
BOUISSIÈRES	Chimie des Radioéléments (Orsay).
Mme COUTURE	T Thermodynamique et Méc. Physique.
ELLENGERBER	T Géologie appliquée sur le territoire.
FRANC	Biologie Animale (P. C. B.).
SCHNELL	Botanique tropicale (Orsay).
STOLKOWSKI	Physiologie générale.
ACHER	Chimie Biologique (Orsay).
BAUDOIN	Biologie animale P. C. B.
BEAUMONT	Biologique animale S. P. C. N.
BLAMONT	T Géophysique Ionosphère.
BOURREAU	Botanique.
CURIE D.	Physique (M. G. P.)
DURAND-DELGA	Géologie.
FREON	T Chimie organique (Orsay).
HELLER	T Physiologie végétale.
TORTRAT	T Calcul des Probabilités.
CAILLEUX	Géologie (S. P. C. N.).
MAGNAN	T Physique (S. P. C. N.).
DAUDEL	T Mécanique ondulatoire appliquée à la chimie théorique et à la Physique Nucléaire.
Melle FOURCROY	Biologie Végétale (S. P. C. N.).
Mme CHOQUET-	
BRUHAT	T Méc. Analytique et Méc. céleste.
Melle VEIL	Physiologie Générale.
LWOFF	T Microbiologie.
SIESTRUNCK	T Mécan. Phys. et Expérим.
LECOMBE	T Métallurgie des métaux Nucléaires.
BROCHARD	T Physique P. C. B. (Orsay).
CABANNES	T Mécanique générale.
LESIEUR	T Mathématiques MPC (Orsay).
MAZET	T Mécanique générale (Orsay).
CAIRE	Géographie phys. et Géol. Dynamique.
COMOLET	T Mécanique des fluides.
CORABOEUF	Physiologie Animale.
DELLOUE	Physique de l'exosphère.
GORENFLOT	Botanique II (Orsay).
HOUILLOIN	Biologie animale P. C. B.
JULLIEN	Chimie P. C. B.
MALGRANGE	T Tech. Math. de la Phys.
OLIVIER	Antropologie.
NOZERAN	T Botanique II (Orsay).
BLANC-LAPIERRE	Physique ENS. (Orsay).
CHEVAUGEON	T Botanique (Orsay).
KAHANE	T Mathématiques (Orsay).
SAMUEL	T Mathématiques ENS féminine.
KOURGANOFF	T Astronomie (Orsay).
THIRY	T Mécanique céleste.

Secrétaire général R. POUILLAIN.

A MONSIEUR CHARLES PREVOST

Professeur de Chimie organique à la Faculté des Sciences de Paris,

qui a bien voulu me faire l'honneur de
présider le jury de cette thèse.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

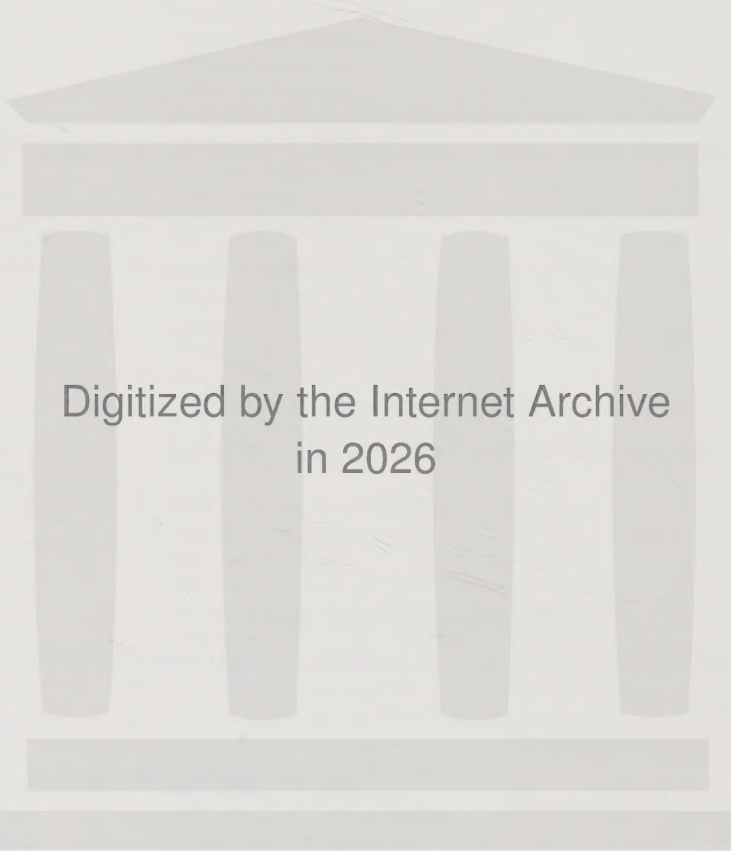
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris.

A MONSIEUR PAUL CADIOT

Maître de conférences à la Faculté des Sciences de Paris,

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MONSIEUR MAURICE-MARIE JANOT

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris,

Membre de l'Académie Nationale de Médecine

Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre
National de la Recherche Scientifique,

qui m'a accueilli dans son laboratoire
et m'a prodigué tant de marques
d'intérêt.

En témoignage de profonde reconnaissance et de
respectueux attachement

A MONSIEUR ROBERT GOUTAREL

Directeur scientifique au Centre National de la Recherche Scientifique,
Sous-Directeur de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du
Centre National de la Recherche Scientifique,

qui m'a guidé dans ce travail et m'a
fait bénéficier de sa grande expérience.

Hommage de sincère reconnaissance et de profond
attachement.

A MONSIEUR JEAN LE MEN

Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine
et de Pharmacie de Reims,

qui n'a cessé de me guider dans ces
recherches et m'a témoigné un intérêt
constant.

Hommage de profonde et affectueuse gratitude.

A MONSIEUR EMILE CASTAGNE

Directeur du Laboratoire de Recherches Chimiques du Ministère de
l'Agriculture à Tervuren,

qui m'a confié cette étude et m'a
encouragé dans sa réalisation.

En témoignage de profonde gratitude.

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A MES AMIS

En témoignage de profonde affection.

INTRODUCTION.

Depuis de nombreuses années, le Laboratoire de Recherches Chimiques du Ministère de l'Agriculture à Tervuren (x) consacre une partie de son activité à l'étude de plantes d'origine tropicale provenant principalement du Congo-ex-belge.

Parmi celles-ci, un intérêt particulier a été réservé à la famille des Apocynacées, connue spécialement en médecine indigène. L'activité thérapeutique de ces plantes est due à la présence de principes actifs, tels que les alcaloïdes et les hétérosides.

M. E. CASTAGNE, Directeur de notre Laboratoire, a bien voulu nous confier l'étude du Diplorhynchus condylocarpon (Mull. Arg.) Pichon ssp. mossambicensis (Benth) Duvign., appartenant à cette famille.

Le matériel d'inventaire a été récolté par la mission E. Gailly dans le Bas-Congo, tandis que le matériel d'étude provient d'envois effectués par les services de l'I. N. E. A. C. (xx) du Katanga.

La présence d'alcaloïdes indoliques dans cette plante, nous a amené à prendre contact avec M. M.-M. JANOT, Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris, et plus particulièrement avec M. R. GOUTAREL, Directeur Scientifique au C.N.R.S. et M. J. LE MEN, Professeur à l'Ecole Nationale de Médecine et de Pharmacie de Reims, dont la renommée en cette matière est mondialement connue.

Ces dernières années, grâce aux travaux de K. BIEMANN (6) et de C. DJERASSI, la détermination des structures par spectrométrie de masse a fait de rapides progrès.

(x) Anciennement Laboratoire de Recherches Chimiques du Ministère des Affaires Africaines.

(xx) Institut National pour l'Etude Agronomique au Congo belge.

Aussi avons nous eu recours à cette dernière technique, lors de la détermination de la structure de la mossambine, un des alcaloïdes isolés par nous et faisant l'objet principal de cette thèse.

x

x

x

Dans ce travail, nous adopterons le plan suivant :

I. Etude botanique du genre Diplorhynchus.

II. Extraction et isolement des alcaloïdes.

a. Introduction générale

b. Travaux simultanés

c. Travaux personnels

III. Détermination de la structure des alcaloïdes.

A. Alcaloïdes de structure connue : Yohimbine

β -yohimbine

B. Alcaloïdes nouveaux : Iplorhyne

Condyllocarpine

Tombozine

Mossambine.

x

x

x

Nous tenons à remercier :

- M. Le Docteur C. DJERASSI, Professeur de chimie organique à l'Université de Stanford (U. S. A.) pour l'application de la spectrométrie de masse à la détermination des structures de nos alcaloïdes. Ceci nous

a permis d'aboutir rapidement dans un domaine où la concurrence internationale est particulièrement active.

- La mission E. GAILLY pour le matériel d'inventaire reçu.
- Les services de l'I. N. E. A. C. pour l'identification botanique et l'envoi de matériel d'étude.
- M. Le Docteur E. L. ADRIAENS, Chef de service au Laboratoire de Recherches Chimiques du Ministère de l'Agriculture, pour l'intérêt qu'il a porté à nos recherches.
- M. F. OP DE BEECK, ingénieur technicien, pour sa collaboration dans la séparation de divers alcaloïdes.
- M. L. VANCORENLAND, pour son aide dans l'extraction de la matière végétale.

Il nous est agréable de remercier tout particulièrement le Docteur J. LEVY pour ses conseils amicaux ainsi que tous les membres de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles du Centre National de Recherche Scientifique à Gif-sur-Yvette et ceux du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris :

M. A. LE HIR, Professeur à la Faculté;

M. J. POISSON, Maître de Conférences;

Mmes et Mlles J. GOSSET, C. KHAN, F. KHOUNG-LAINE, L. OLIVIER,

M. PAIS, M. PLAT, T. BARREAU, C. CONREUR;

MM. R. BEUGELMANS, A. CAVE, P. DEVISSAGUET, M. GUT, F-X.

JARREAU, Q. KHUONG, M. LEBOEUF, P. LONGEVIALLE,

X. LUSINCHI, J. PARELLO, M. PLAT, J. P. PRINCE, F.

PUISIEUX et E. FELLION

qui, à des titres divers, nous ont aidé et conseillé.

I. ETUDE BOTANIQUE DU GENRE DIPLORHYNCHUS.

En 1881, WELWITSCH crée le genre Diplorhynchus et la même année BENTHAM en décrit l'espèce mossambicensis. Cependant, dès 1860, MÜLLER d'Argovie avait décrit une Apocynacée sous le nom d'Aspidosperma condylocarpon, qu'il accompagna de la mention "Habitat circa Para" : ex hb. Lusit in hb. Mus. Par. Ph. Najas.

C'est à M. PICHON que revient la division de la famille des Apocynacées en trois grandes sous-familles : les Cerberoidées, les Echitoïdées et les Pluméroïdées (29).

Le genre Diplorhynchus appartient à cette dernière sous-famille, tribu des Alstoniées, sous-tribu des Aspidospermatinées.

Dans son étude botanique renommée des Apocynacées, parue en 1947, M. PICHON examine le genre Diplorhynchus. Ses recherches le conduisent à faire tomber en synonymie l'Aspidosperma condylocarpon de MÜLLER d'Argovie avec le Diplorhynchus mossambicensis de Benth (30).

Il en résulte que le Diplorhynchus mossambicensis Benth doit s'appeler : Diplorhynchus condylocarpon (Müll. Arg.) Pichon.

Voici, emprunté à PICHON (31), la description complète du genre :

" Diplorhynchus Welw. ex Ficalho et Hiern, in Trans. Linn. Soc., ser. 2, II (1881), p. 22. Neurolobium H. Bn., in Bull. Soc. Linn. Paris, I (1888), p. 749. Diplorhynchus K. Sch., in Engler et Prantl. Nat. Pflanzenfam., IV, II (1895), p. 142. Diplorhynchus et Diplorhynchus Stapf, in Dyer, Fl. Trop. Afr., IV, I (1904), p. 647, Lapsu. Diplorhynchus O.K., in Post et O.K., Lex, (1904), p. 179.

Arbres ou arbrisseaux dressés ± grimpants. Feuilles opposées ou les supérieures un peu décalées, à stipules intrapétiolaires développées,

entières, unies par des lignes stipulaires; nervures secondaires $\pm$ espacées; réseau normalement bien apparent et très dense. Sépales brièvement concrescents à la base, $\pm$ larges, ciliés ou non sur les bords. Corolle : tube 2-3 mm, staminifère à mi-hauteur ou un peu au-dessus; indument suprstaminal nul ou plus lâche que l'infrastaminal et formé de poils non toruleux; gorge épaissie en gros cal glabre; lobes 3, 3-3,8 mm, glabres sur les deux faces ou poilus en dedans au moins vers la base, à bord recouvert auriculé à la base, non dilaté. Filets carénés dorsalement. Anthères 0,8-1 mm de largeur moyenne, à sacs polliniques extérieurs légèrement écartés à la base, dépassant les intérieurs et terminés chacun par un lobule stérile plein. Pollen globuleux ou un peu trigone, 23-38 (55) μ , à 3 pores, à exine souvent très fortement épaissie en bordure des pores, à protoplasme inclus ou fortement saillant. Disque adné, indistinct. Ovaire supère, glabre ou lâchement pubérulent vers le sommet : carpelles brièvement concrescents à la base, libres au-dessus, à 4-ovules 2-sériés. Style bien développé ou subnul (0,1-0,8 mm). Clavuncule obhémisphérique, 0,2-0,3 mm arrondie à la base, pubérulente au moins vers le sommet, sans collerette. Stigmate brièvement conique. Bifollicule; méricarpes libres, 2-6 x 1,5-2,2 cm, médiocrement comprimés latéralement, non toruleux, sans côtes; placentas marginaux, indifférenciés. Graines funiculées, aplaties dorsiventralement et parallèlement aux côtés des carpelles, imbriquées de haut en bas, glabres, munies d'une grande aile terminale, basale sur les graines supérieures, apicale sur les graines inférieures; corps principal de $\pm$ 15 x 12 mm. Funicule court, s'insérant sur le placenta au niveau du bord de la graine. Hile subponctiforme, facial, Testa mince, finement scrobiculé, sans autres ornements. Albumen très mince, tendre. Embryon oblique; cotylédons symétriques, auriculé à la base, $\pm$ 8 fois plus longs et plus de 15 fois plus larges que la radicule. - Pl. XIII, Fig. 31 et 51-52; Pl. XIV, Fig. 24-25; Pl. XV, Fig. 17 et 24; Pl. XVI, Fig. 1.

5 espèces, d'Afr.trop. - Étudiées : D. angolensis Buettn., D. psilopus Welw. ex Ficalho et Hiern, D. condylocarpon (M.Arg.) M. Pichon. - Vue mais non étudiée : D. Welwitschii Rolfe. - Non vue D. angustifolius Stapf ("angustifolia"). „

Pichon attire d'autre part l'attention sur le fait que les Diplorhynchus sont différents des Aspidosperma par plusieurs caractères floraux très nets :

"anthères à sacs polliniques extérieurs dépassant les intérieurs à la base et à lobes basilaires pleins et stériles, filets carénés dorsalement, pollen à 3 pores et sans plis, stigmate conique (à base large)."

En 1952, P. DUVIGNEAUD, M. L. MARLIER et J. DEWIT (12) étudient la variation géographique des caractères chez le genre zambézien Diplorhynchus. Pour cette étude, les auteurs se sont adressés aux caractères végétatifs tels que : forme du limbe, longueur du pétiole, pilosité du limbe, du pétiole et des rameaux, étant donné que les caractères reproductifs ne différencient pas les espèces de ce genre.

A la suite de ces travaux, le genre Diplorhynchus leur apparaît comme formé de la seule espèce : D. condylocarpon (Müll. Arg.) Pichon.

Celle-ci se subdivise en deux sous-espèces :

- D. condylocarpon ssp. mossambicensis, caractérisée par une pubescence toujours effective des organes végétatifs décrits plus haut. Elle se localise dans le Katanga et le bassin du Zambèse.
- D. condylocarpon ssp. angolensis, caractérisée par la glabrité des mêmes organes. Elle se localise dans le N.O. du domaine zambézien du Bas-Congo oriental, du Kwango et du N. Angola.

Cette différenciation botanique est confirmée par des caractères biochimiques des feuilles.

La sous-espèce angolensis contient un système oxydasique actif entraînant un brunissement rapide à la dessiccation, système qui est absent dans la sous-espèce mossambicensis.

Cette dernière sous-espèce est subdivisée à son tour en deux variétés : la var. mossambicensis typique et la var. psilopsis (Welw.) Duvign.

Le respect des règles de la nomenclature botanique nous obligerait

cependant à dénommer la plante comme suit : Diplorhynchus condylocarpon (Müll. Arg.) Pichon ssp. condylocarpon, étant synonyme de : Aspidosperma condylocarpon Müll. Arg. ; Diplorhynchus mossambicensis Benth., D. condylocarpon (Müll. Arg.) ssp. mossambicensis (Benth.) Duvign.

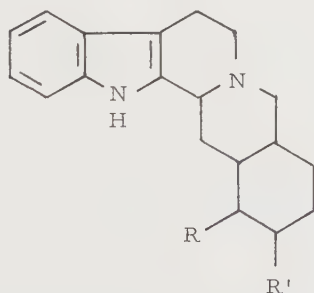
II. EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.

a. Introduction générale.

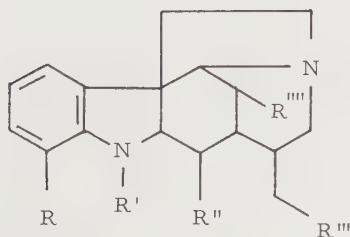
Sur la base de la nomenclature des Apocynacées établie par M. PICHON, N.G. BISSET (8) répertorie les alcaloïdes isolés des plantes de cette famille. Il constate que la sous-famille des Plumérioidées, ainsi que la petite sous-famille des Tabernaemontanoïdées, sont très riches en alcaloïdes indoliques. Les genres de la sous-famille des Echitoïdées, à part quelques exceptions se caractérisent par la présence manifeste d'alcaloïdes stéroïdes, tandis que les genres de la sous-famille des Cerberoi-
dées ne semblent pas contenir d'alcaloïdes à l'exception du Skytanthus acutus Meyen.

Les alcaloïdes indoliques isolés du D. condylocarpon ssp. mos-sambicensis appartiennent aux trois types structuraux suivants :

Yohimbane

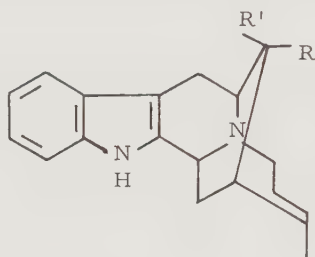


Curane



Suggérée par M-M. JANOT et J. LE MEN, cette dénomination de "curane" a été utilisée pour les dérivés de l'akuammicine (13) (22) dans un essai de nomenclature rationnelle. Elle ne préjuge pas de la stéréochimie.

Akuammidine



Le squelette type "Yohimbane" est bien connu. Il se rencontre non seulement chez les Apocynacées, dans la sous-famille des Plumérioidées, mais également chez plusieurs Rubiacées, appartenant aux genres Corynanthe, Pausinystalia, Pseudocinchona ainsi que chez une Euphorbiacée, genre Alchornea et une Sapotacée, genre Pouteria.

Les squelettes types "curane" et "akuammidine" se rencontrent dans la famille des Apocynacées, sous-famille des Plumerioidées et dans la famille des Loganiacées.

Le type "curane" se trouve chez les alcaloïdes des genres Aspidosperma, Picralima, Vallesia et Strychnos. Le second, chez les genres Picralima, Vinca et Voacanga.

Le genre Picralima, de la tribu des Carissées possède ces deux types squelettes carbonés rencontrés chez le Diplorhynchus.

Cette ressemblance chimique dans des tribus aussi éloignées mériterait une étude taxonomique et biochimique plus approfondie (15) (41). Nous ne l'envisageons pas dans le cadre de ce travail.

b. Travaux simultanés.

Lorsque nous avons abordé en 1958 l'étude des écorces de racines du Diplorhynchus condylocarpon (Müll. Arg.) Pichon ssp. mossambicensis (Benth.) Duvign., il n'y avait, à notre connaissance, aucune publication relative à l'isolement des alcaloïdes de cette espèce.

Au cours de nos recherches, E. ABISCH et T. REICHSTEIN (1) ont publié en 1960 des travaux d'orientation sur quelques Apocynacées. Ces auteurs ont décelé des quantités importantes d'alcaloïdes dans les écorces et des quantités plus faibles dans les graines de D. mossambicensis. Ils signalent en outre la présence de saponines, de sucres et de substances amères.

En 1961, nous eûmes connaissance d'une note dans laquelle le D. STAUFFACHER (37) signalait l'état d'avancement de ses travaux sur l'extraction des alcaloïdes des écorces de racines de l'espèce décrite : il venait d'isoler 7 alcaloïdes dont il précisait le point de fusion, le pouvoir rotatoire et la formule brute. (Tableau 1)

Tableau 1.

Nom	Formule brute	Fusion	$[\alpha]_D$
Yohimbine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	228-232°	+ 2° (CHCl ₃) + 110° (pyridine)
β-yohimbine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	226-230°	- 12° (CHCl ₃) - 47° (pyridine)
Tombozine	$C_{19}H_{22}ON_2$	270-272°	+ 38° (éthanol)
Stemmadénine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	189-191°	+ 329° (pyridine)
Condylocarpine	$C_{20}H_{22}O_2N_2$	159-162°	+ 900° (CHCl ₃)
Norfluorocurarine	$C_{19}H_{20}ON_2$	184-186°	- 1, 230° (CHCl ₃)
Mossambine	$C_{20}H_{22}O_3N_2$	238-242°	- 470° (CHCl ₃)

De notre côté, et depuis 1960, nous avons isolé de la même plante des alcaloïdes dont deux à l'état pur et dénommés par nous respectivement diplorrhine et diplorrhincine. L'étude de leur structure était en cours (14) lors de la parution des recherches de D. STAUFFACHER.

La comparaison des constantes physiques, conduisait à conclure que la diplorrhine et la diplorrhincine étaient identiques respectivement à la tombozine et à la mossambine de D. STAUFFACHER et dans ces conditions d'antériorité, les noms de tombozine et de mossambine devaient seuls être retenus.

Principe de la méthode d'extraction utilisée par D. STAUFFACHER (38)

Les écorces de racines sont extraites trois fois de suite, à la température ordinaire et sous bonne agitation, par une solution de méthanol à 90 % contenant 5 % d'acide acétique. Après filtration et évaporation du solvant à basse température, la phase aqueuse acide, purifiée par l'éther sulfurique, est portée à pH 8 par l'ammoniaque en présence de glace et extraite au chloroforme. Rdt. 0,6 %.

Les alcaloïdes totaux sont soumis à une séparation par contre-courant de 10 ampoules à décantation entre les deux phases chloroforme-acide sulfurique normal.

De la phase aqueuse acide, après passage à l'état de base, on sépare, par chromatographie sur silice suivie d'une chromatographie sur alumine, la yohimbine, la β -yohimbine, la tombozine et la stemmadénine.

De la phase organique, par chromatographie sur alumine neutre, on obtient la condylocarpine, la norfluorocurarine et finalement la mossambine.

c. Travaux personnels.

1. Principe de la méthode d'extraction des alcaloïdes des écorces de racines.

Les écorces de racines de diamètre moyen du D. condylocarpon

(Müll. Arg.) Pichon, ssp. mossambicensis (Benth) Duvign., ont été dégraissées par l'éther de pétrole 40°-60° et extraites ensuite par l'éther sulfurique.

La poudre ainsi traitée est alcalinisée par l'ammoniaque et le carbonate neutre de sodium et extraite par l'éther sulfurique.

Les alcaloïdes sont séparés de la phase organique par l'acide acétique. La phase aqueuse, alcalinisée par le carbonate neutre de sodium, est extraite par l'éther sulfurique pour donner un rendement en alcaloïdes totaux de 0,57 %.

Par concentration de l'extrait étheré à faible volume, on obtient un précipité cristallin brut, constitué en majeure partie de mossambine. Rendement 0,08 %.

Les eaux-mères étherées de cristallisation de la mossambine contiennent les autres alcaloïdes.

On les sépare en :

oxalates (A) solubles dans le chlorure de méthylène-acétone;

oxalates (B) insolubles dans ce solvant mixte.

Par digestion dans le méthanol, les oxalates (B) donnent une nouvelle fraction insoluble, constituée par les oxalates insolubles de yohimbine et de β -yohimbine. L'oxalate de tombozine reste en solution dans le méthanol.

Les oxalates (B), insolubles dans le méthanol, sont transformés en bases correspondantes. Par cristallisation fractionnée dans l'acétate d'éthyle, puis dans le méthanol, on isole la β -yohimbine (24). Les eaux-mères contiennent un mélange de β -yohimbine et de yohimbine qui sont séparées par chromatographie sur alumine selon A. LE HIR, R. GOUTAREL et M-M. JANOT (25).

La yohimbine est éluée en premier lieu. La β -yohimbine est retenue davantage sur la colonne d'alumine, à cause de la position équatoriale de son groupe hydroxyl.

La fraction d'oxalate (B), soluble dans le méthanol, est constituée en majeure partie par de l'oxalate de tombozine. La base correspondante est obtenue à l'état pur par cristallisation dans le chlorure de méthylène et ensuite dans l'acétone.

Les oxalates (A), solubles dans le chlorure de méthylène-acétone contiennent d'autres alcaloïdes.

La condylocarpine a pu être mise en évidence par chromatoplaque et par sa réaction spécifique de coloration verte à l'acide nitrique. Cependant, nous ne sommes pas parvenus à l'isoler à l'état cristallin des écorces de racines, mais bien des écorces de troncs de la même espèce de Diplorhynchus, comme nous le montrerons plus loin.

De cette fraction oxalique (A) nous avons retiré par la technique de précipitation fractionnée suivie d'une chromatographie sur silice, un nouvel alcaloïde que nous dénommons l'iplorhyne.

x

x

x

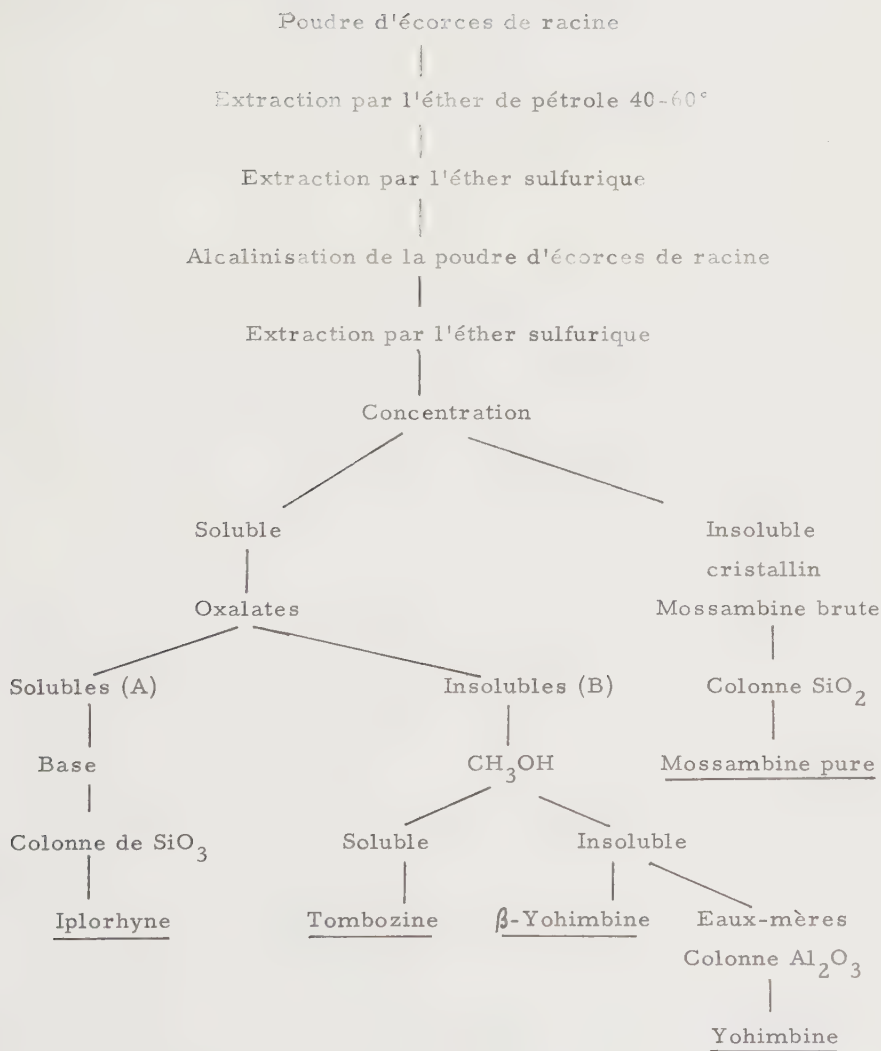
Le principe de l'extraction et de l'isolement des alcaloïdes du Diplorhynchus condylocarpon est résumé dans le tableau 2.

2. Extraction des alcaloïdes des écorces de tronc.

Séparation de la condylocarpine.

Les écorces de tronc ont été dégraissées par l'éther de pétrole 40°-60°, extraites par l'éther sulfurique, puis alcalinisées par de l'ammoniaque et du carbonate neutre de sodium et finalement extraites par l'éther sulfurique. Les alcaloïdes sont séparés de la phase organique par l'eau étiquée. La phase aqueuse, alcalinisée par le carbonate neutre de sodium extraite par l'éther sulfurique, donne un rendement en alcaloïdes totaux , 12 %.

Tableau



Ces derniers, repris par le benzène et additionnés de 80 % d'éther de pétrole, donnent un précipité amorphe que l'on sépare. La solution organique est chromatographiée sur alumine neutre pour donner la condylocarpine dans le mélange benzène-éther de pétrole.

Les autres alcaloïdes n'ont pas été étudiés.

x

x

x

On peut dire, en conclusion, que nous avons isolé la yohimbine, la β -yohimbine, la tombozine, la mossambine et l'iplorhyne des écorces de racines du D. condylocarpon ssp. mossambicensis tandis que nous avons pu extraire la condylocarpine des écorces de tronc de la même espèce. Voici les caractéristiques de ces alcaloïdes.

Tableau 3.

Nom	Formule brute	Fusion	
Yohimbine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	235°	+ 1° ($CHCl_3$) + 109° (pyridine)
β -Yohimbine	$C_{21}H_{26}O_3N_2$	234-235°	- 13° ($CHCl_3$) - 50° (pyridine)
Tombozine	$C_{19}H_{22}ON_2$	235° (pris mes) 270° (ai- guilles)	+ 35° (méthanol)
Condylocarpine	$C_{20}H_{22}O_2N_2$	160°	+ 876° ($CHCl_3$)
Iplorhyne	$C_{20}H_{28}O_3N_2$	165°	+ 74° ($CHCl_3$)
Mossambine	$C_{20}H_{22}O_3N_2$	240°	- 498° ($CHCl_3$)

Quant à D. STAUFFACHER, outre les alcaloïdes précités, et à l'exclusion de l'iplorhine, il a isolé de la même espèce originaire de l'Angola, la stemmadénine et la norfluorocurarine.

III. DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES ALCALOÏDES.

Les alcaloïdes isolés par nous du Diplorhynchus condylocarpon ssp. mossambicensis se divisent en deux groupes :

- le premier, qui comprend les alcaloïdes dont la structure est connue, tels la yohimbine et la β -yohimbine;
- le second, concerne les alcaloïdes de structure inconnue tels l'iplorhyne, la condylocarpine, la tombozine et la mossambine.

A. Alcaloïdes de structure connue.

Identification de la β -yohimbine et de la yohimbine.

Travaux personnels.

La fraction oxalique insoluble dans le méthanol chaud est transformé en base. On obtient par cristallisation une quantité importante d'un alcaloïde qui présente les caractéristiques suivantes :

Formule brute : $C_{21}H_{26}O_3N_2$ en accord avec l'analyse élémentaire;
F. 234-235°; $[\alpha]_D - 13^\circ$ ($CHCl_3$) et $- 50^\circ$ (Pyridine).

Le spectre U.V. (fig. 1) est typiquement indolique :

λ_{max} 222 m μ log ϵ 4, 58

280 m μ log ϵ 3, 58

Le spectre I.R. (fig. 1) montre une bande à 3.400 cm^{-1} dans la région des hydrogènes mobiles; trois petits pics à 2.890 cm^{-1} , déterminant la position α de l'hydrogène du carbone en position 3 dans les substances indoliques (40), un pic à 1.740 cm^{-1} d'un CO ester non conjugué, et à 747 cm^{-1} , d'un benzène ortho-disubstitué.

Ces caractéristiques sont identiques à celles de la β -yohimbine. Ceci a été confirmé par le fait que le point de fusion d'un mélange de β -yohimbine témoin de l'alcaloïde isolé ne montre aucune dépression.

Les eaux-mères de cristallisation de la β -yohimbine sont chroma-

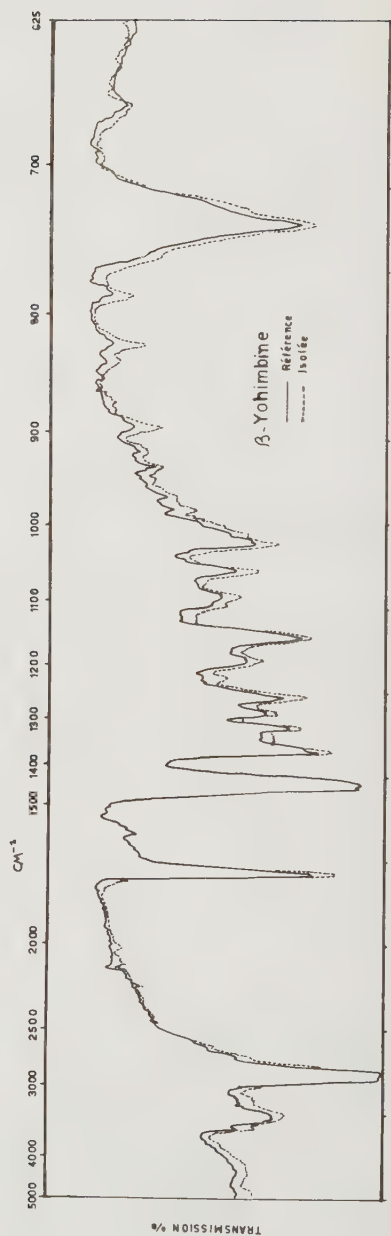
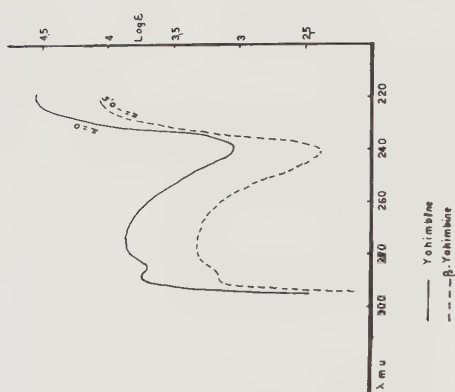


fig. 1

matographiées sur alumine. La fraction étherée livre un seul alcaloïde qui cristallise dans l'acetone.

Le produit répond à la formule brute $C_{21}H_{26}O_3N_2$;
F. 235° ; $[\alpha]_D + 109^\circ$ (Pyridine) et $+ 7^\circ$ ($CHCl_3$).

Le spectre U.V. est indolique (fig. 1) :

$\lambda_{\max}$ 221 m μ log ϵ 4, 57
278 m μ log ϵ 3, 87
289 m μ log ϵ 3, 75

Le spectre I. R. montre deux pics, respectivement à 3.400 cm^{-1} et à 3.550 cm^{-1} des hydrogènes mobiles; trois petits pics à 2.890 cm^{-1} du C(3)-H en position α (40); un pic à 1.740 cm^{-1} d'un CO ester non conjugué et à 755 cm^{-1} d'un benzène orthodisubstitué.

La yohimbine a été isolée par L. SPIEGEL (36) en 1896, tandis que la β -yohimbine, isomère de l'alcaloïde précédent, fut découverte en 1934 par H. HEINEMANN (16) dans l'écorce de yohimbe.

Plusieurs groupes de chercheurs se sont intéressés à la yohimbine. B. WITKOP (42) en a déterminé la structure plane.

La stéréochimie de la yohimbine et de ses isomères a été principalement étudiée par M-M. JANOT, R. GOUTAREL et A. LE HIR (19) (20) (24).

Ces chercheurs ont classé ces alcaloïdes en quatre groupes: les dérivés

du yohimbane : 3α -15 α -20 β ;
du pseudo-yohimbane : 3β -15 α -20 β ;
de l'allo-yohimbane : 3α -15 α -20 α ;
de l'épi-3-allo-yohimbane : 3β -15 α -20 α ;

D'autre part la stéréochimie des groupements fonctionnels en 16 (carbométhoxy) et en 17 (hydroxy) a pu être déterminée pour chaque alcaloïde.

La yohimbine et la β -yohimbine appartiennent au groupe du yohimbane et sont deux épimères en position 17. La yohimbine correspond au 16 α -carbométhoxy 17 α -hydroxy 3α -15 α -20 β -yohimbane. La β -yohimbine

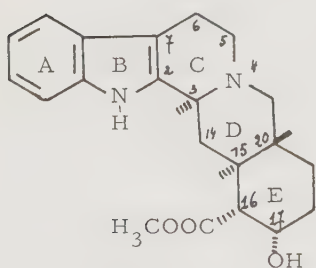
correspond au 16 α -carbométhoxy 17 β -hydroxy 3 α -15 α -20 β -yohimbane

L'analyse conformationnelle de ces structures a montré que, dans la série du yohimbane, l'enchaînement des cycles D et E est trans et que dans la yohimbine, le groupe carbométhoxyl est équatorial, alors que le groupe hydroxyl est axial.

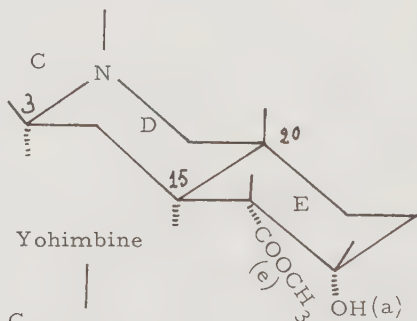
Dans la β -yohimbine, les deux groupes carbométhoxyl et hydroxyl sont équatoriaux.

Cette différence de conformation entre les deux groupements hydroxyles est responsable du caractère plus polaire de la β -yohimbine vis-à-vis de l'absorption chromatographique. Ceci constitue un très bel exemple de l'application de la chromatographie à l'analyse conformationnelle.

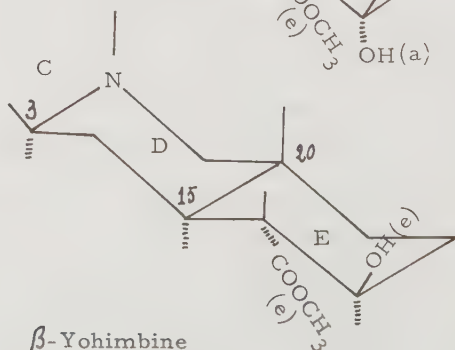
Le spectre I. R., la vitesse de quaternisation de l'azote N₆, ainsi que son spectre de R. M. N. sont d'autres critères récemment étudiés par M. SHAMMA et J. M. RICHEY et références citées (34) qui permettent pour un alcaloïde de la même série, mais de structure inconnue, de prévoir sa stéréochimie.



Yohimbine



Yohimbine



β -Yohimbine

B. Alcaloïde de structure encore inconnue.

a. Iplorhyne

De la fraction oxalique (A) on a isolé l'iplorhyne. Cet alcaloïde est détecté facilement par la réaction de coloration rouge qu'il donne soit avec l'acide nitrique, soit avec le sulfate cérique dans l'acide sulfurique.

Il a été purifié via le Di-p-toluy1-1-tartrate F 197°; $[\alpha]_D + 119,5^\circ$ (CH_2Cl_2 - EtOH)

Iplorhyne (base).

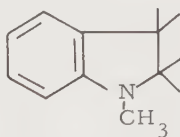
Elle est très soluble dans tous les solvants organiques, à l'exception de l'éther de pétrole. Dans ce solvant, elle est recueillie sous forme de poudre blanche non cristallisée.

F. 165°; $[\alpha]_D + 74^\circ$ (CHCl_3)

Le spectre U.V. (fig. 2) est celui d'un N-méthylindoline de

λ_{max} 257 m μ log ϵ 3, 79

300 m μ log ϵ 3, 22



L'addition de soude ou d'acide chlorhydrique ne provoque aucun déplacement des maximums.

Le spectre I.R. (fig. 2) pris en KBr, montre : un pic à 3.500 cm^{-1} , attribué à un hydroxyl; un pic dédoublé à 1.761 cm^{-1} et à 1.742 cm^{-1} probablement d'un CO ester et d'un CO carbonyle ou lactone appartenant à un cycle à 5 éléments; un pic à 1.613 cm^{-1} attribué normalement à l'enchaînement indolinique et un pic à 750 cm^{-1} d'un benzène ortho-disubstitué.

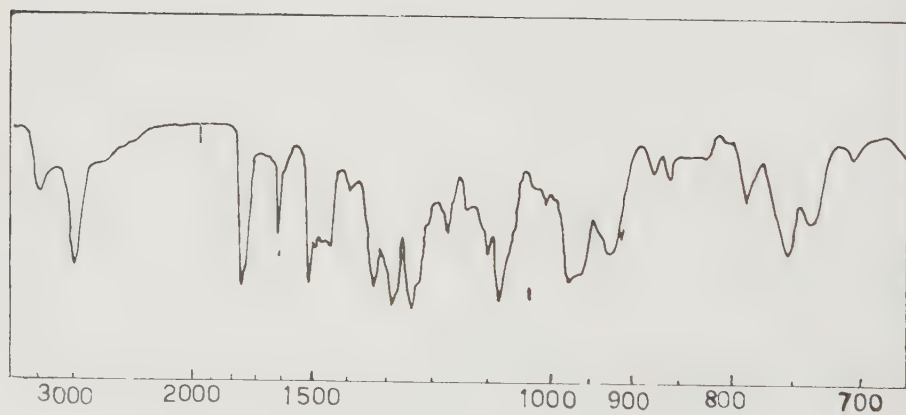
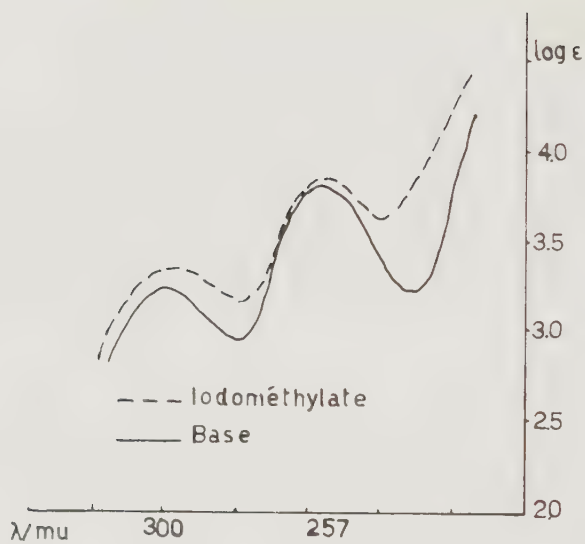


fig. 2

Le spectre R.M.N. (fig. 3) montre des pics qui permettent d'émettre les hypothèses suivantes :

- un singulet centré à 2,95 δ , correspondant aux trois protons d'un groupe N-CH_3 ;
- un singulet centré à 3,55 δ , correspondant aux trois protons d'un groupe COOCH_3 ;
- un quartet centré à 5,32 δ , correspondant à un seul proton oléfinique et un doublet centré à 1,47 δ , correspondant aux trois protons du groupe CH_3 . La constante de couplage est équivalente dans les deux systèmes ($J = 7$ cps) et l'ensemble de ces pics devrait correspondre à un groupement éthylidène $>\text{C} = \text{CH} - \text{CH}_3$;
- deux singulets centrés l'un à 3,2 δ , l'autre à 4,8 δ restent inexplicés et correspondent respectivement à un et deux protons;
- une série de pics dans la zone de 6,55 à 7,45 δ correspondant à quatre protons aromatiques.

La région s'étendant de 500 à 1.000 cps ne présente aucun pic.

D'autre part, il n'y a pas de groupement $\text{-C} \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \diagup \\ \text{CH}_3 \end{smallmatrix}$ dans la région correspondante du spectre, ce qui semble écarter la présence du groupe O-CO-CH_3 .

Spectre de masse.

La masse moléculaire est trouvée à 382, ce qui laisse le choix entre deux formules $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$ ou $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{N}_2$. Le reste du spectre ne présente aucun pic immédiatement interprétable et, de ce fait, ne permet pas de déduire une hypothèse de structure.

Une fonction amine tertiaire est mise en évidence par l'obtention d'un iodométhylate de F. 217° , $[\alpha]_D + 60^\circ (\text{CH}_3\text{OH})$. Une première analyse élémentaire complète de ce dérivé n'a pas permis de choisir entre les deux formules précédentes. Une autre détermination du carbone et de l'hydrogène s'est trouvée en accord avec les pourcentages de ces deux éléments de la formule $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}$, $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_2$, ICH_3 .

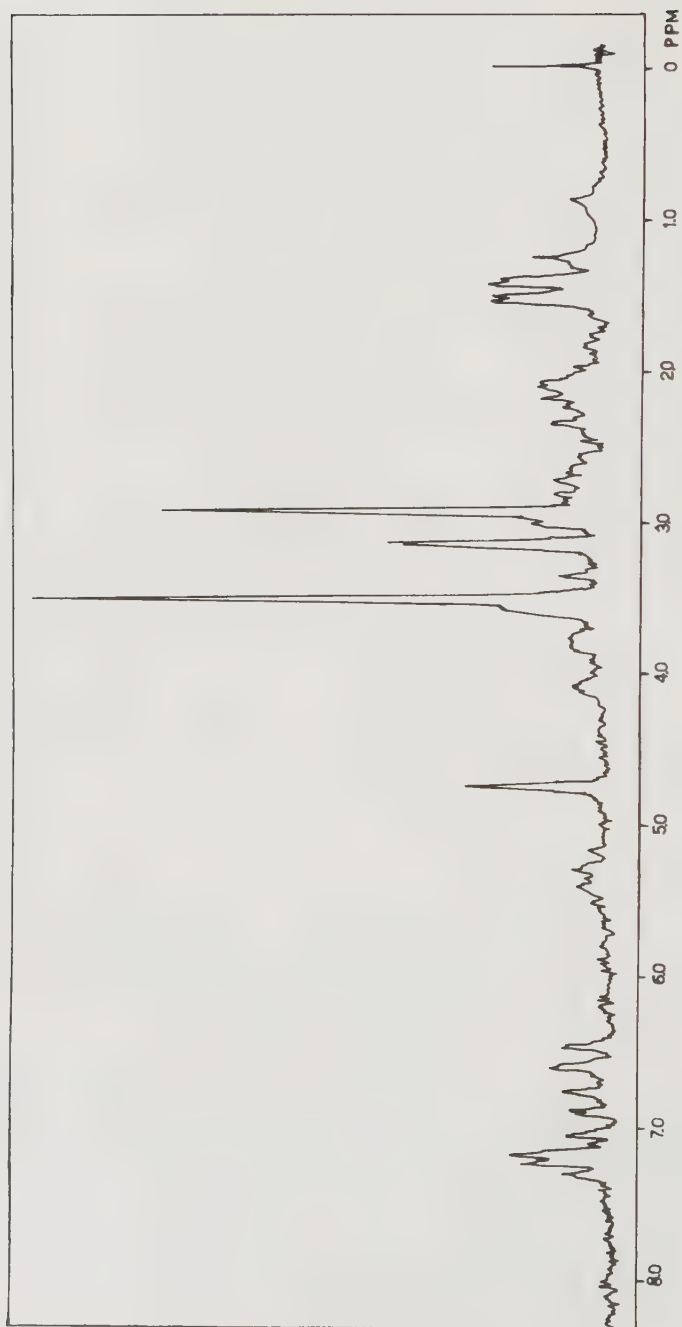


fig. 3

Le spectre U. V. (fig. 2) est celui d'une N-méthyl indoline

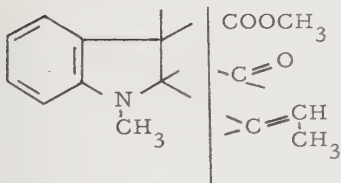
$\lambda_{\max}$ 257 m μ log ϵ 3,79

300 m μ log ϵ 3,22

Le spectre I. R. pris en KBr, montre un pic nettement dédoublé à 1.761 cm⁻¹ et 1.742 cm⁻¹ dans la région des C = O.

En dépit de l'existence probable d'une chaîne éthylidène, déterminée au R. M. N., l'iodométhylate n'absorbe pas d'hydrogène en présence de platine Adams. D'autres échecs de ce genre ont été signalés notamment dans le cas de la ψ -akuammigine (22).

L'existence dans l'I. R. d'une bande OH ou NH n'a pu être vérifiée. En effet, l'acétylation de l'iodométhylate n'a pu se faire, ce qui montre l'absence de fonction hydroxyle acétylable. Ces réactions, de même que deux tentatives de réduction par LiAlH₄ ont conduit à un échec.



Ne disposant plus de produit actuellement, nous concluons provisoirement que l'ipilorhène possède vraisemblablement une formule brute en C₂₂H₂₆O₄N₂. Les analyses spectrales laissent penser à la présence des groupements suivants : un chromophore N-méthyl indoline, un atome d'azote tertiaire, une chaîne éthylidène, une fonction CO ester, une fonction CO carbo-nyle ou lactone engagée dans un cycle à 5 éléments.

b. Structure de la Condylocarpine.

Cet alcaloïde a été isolé des écorces de tronc du D. condylocarpon ssp. mossambicensis.

Il possède les caractéristiques suivantes :

Formule brute : C₂₀H₂₂O₂N₂; F. 160°; [α]_D + 876° (CHCl₃)

Le spectre U. V. montre trois maximums.

$\lambda_{\max}$ 226 m μ log ϵ 4,00

293 m μ log ϵ 4,01

325 m μ log ϵ 4,10

Le spectre I. R. est caractérisé par la présence des pics suivants : NH à 3.400 cm⁻¹, CO ester conjugué à 1.673 cm⁻¹, une bande d'insaturation à 1.610 cm⁻¹ et un benzène orthodisubstitué à 745 cm⁻¹.

Ainsi la condylocarpine possède-t-elle les trois caractéristiques physiques (18) rencontrées dans les alcaloïdes du type akuammicine (2), tabersonine (32), vincadifformine (11), qui possèdent en commun le chromophore A. (cfr. p. 43)

Les premières hypothèses structurales au sujet de la condylocarpine sont issues des études entreprises par A. SANDOVAL, F. WALLS, J.N. WILSON, H. BUDZIKIEWIEZ et C. DJERASSI (33) sur un alcaloïde voisin : la stemmadénine.

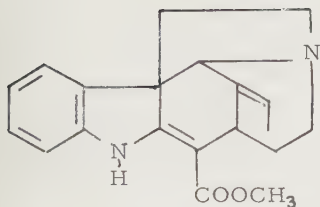
Travaux de C. DJERASSI et Coll. sur la stemmadénine et la condylocarpine.

La stemmadénine possède une formule brute en C₂₁H₂₆O₃N₂,
F. 189°, [α]_D + 329°(pyridine).

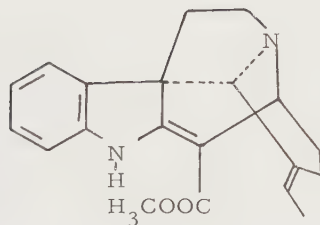
Les spectres U. V., I. R. et de R. M. N. établissent la présence d'un chromophore indolique 2-3 disubstitué, d'un groupement carbométhoxyl non conjugué, d'une chaîne éthylidène et d'une fonction alcool primaire.

La deshydrogénation palladiée de la stemmadénine conduit à deux dérivés : la 3-éthylpyridine et un produit dimère de formule C₂₅H₂₂O₂N₂. L'étude du spectre de R. M. N. de celui-ci permet à C. DJERASSI et coll. de situer les groupes carbométhoxyl et alcool primaire sur le même carbone.

Par réaction d'oxydation de la stemmadénine et l'obtention de condylocarpine et de formaldéhyde, les auteurs proposent pour la condylocarpine les deux formules suivantes : A et B.



A



B

Ces auteurs, faisant agir le permanganate de potassium en solution aqueuse à 5° sur la stemmadénine, précédemment isolée par F. WALLS, O. COLLERA et A. SANDOVAL (39) des fruits de Stemmadenia Donnell-Smithii (Rose) Woodson, obtiennent un produit brut, qui chauffé à 90° sous azote, fournit du formaldéhyde et de la condyllocarpine.

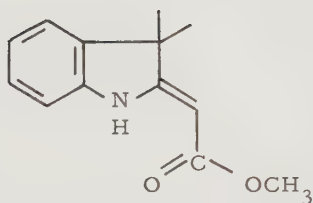
Dès lors une relation s'établit entre ces deux alcaloïdes par la perte de formaldéhyde provenant d'un groupement alcool primaire.

Dans le cadre de notre collaboration scientifique avec le Professeur C. DJERASSI et étant donné l'état d'avancement des recherches de ce dernier, nous lui avons remis toute la condyllocarpine en notre possession.

La structure (A) de la condyllocarpine finalement établie par K. BIEMANN et D. STAUFFACHER (7) correspondait à l'une des deux hypothèses formulées quelques temps avant par A. SANDOVAL, C. DJERASSI et Coll. (33).

Travaux de K. BIEMANN et de D. STAUFFACHER sur la condyllocarpine.

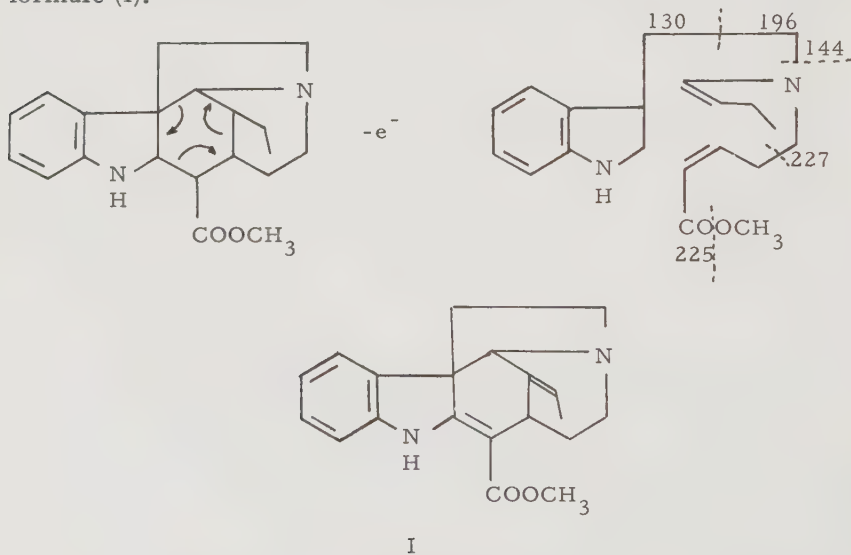
La condyllocarpine de formule $C_{20}H_{22}O_2N_2$ possède un pouvoir rotatoire élevé, joint à un chromophore typique, α -méthylène indoline conjugué à un carbométhoxyl, identique au chromophore de l'akuammicine et représenté par la formule A.



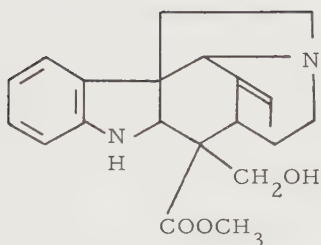
formule A.

Par la réduction de Clemmensen, suivie d'un réestérification par le méthanol-HCl, la condylocarpine fournit la tétrahydrocondylocarpine.

La spectrographie de masse de ce dérivé montre les pics suivants : m/e 130, 144, 196, 227, 295, 326. Une explication de la formation de ces ions est donnée à propos de l'étude de la mossambine. Il en découle la formule (I).



L'origine de la condylocarpine à partir de la stemmadénine permet d'attribuer à cette dernière la formule (II).



II

c. Structure de la Tombozine.

Travaux personnels.

La tombozine base, isolée de la fraction oxalates solubles dans le méthanol est purifiée par recristallisation dans le chlorure de méthylène.

L'analyse élémentaire est en accord avec la formule brute $C_{19}H_{22}ON_2$. La tombozine se présente sous deux formes cristallines. F. 235° (prismes) et 270° (aiguilles); $[\alpha]_D + 35^\circ$ (CH_3OH).

Le spectre U. V. est indolique :

$$\lambda_{\max} 227 m\mu \log \epsilon 4,57$$

$$282 m\mu \log \epsilon 3,87$$

Le spectre I. R. (fig. 4) qui ne présente pas d'absorption dans la région voisine de 1.700 cm^{-1} , montre un pic à 3.175 cm^{-1} dans la région des hydrogènes mobiles ce qui laisse suspecter la présence d'une fonction hydroxyle. Celle-ci a d'ailleurs pu être mise en évidence par action de l'anhydride acétique en milieu pyridique. On obtient un produit de formule brute $C_{21}H_{24}O_2N_2$, F. 223° et $[\alpha]_D + 8,4^\circ$ (CH_3OH).

Il s'agit donc d'un dérivé mono-acétylé dont le spectre U. V. est également indolique. Le spectre I. R. montre les pics caractéristiques à 1.720 cm^{-1} d'un CO ester non conjugué et à 1.220 cm^{-1} d'un acétoxy.

Les résultats analytiques et l'examen de ces spectres permettent de conclure à la présence d'une fonction hydroxyle acétylable dans la tombozine.

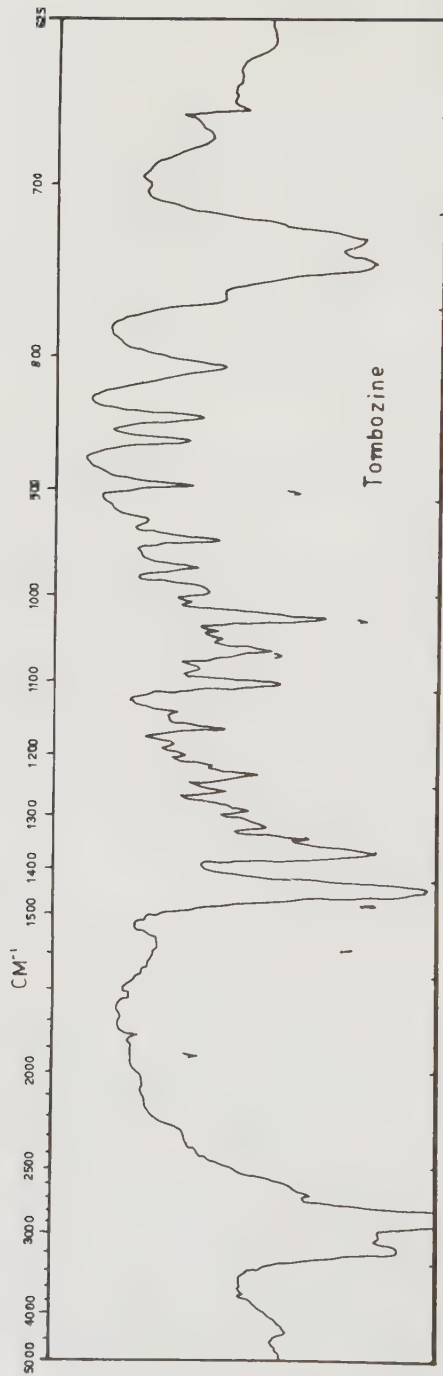


fig. 4

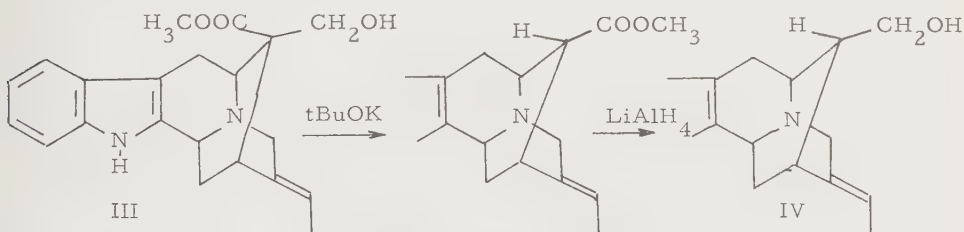
D'autre part, on caractérise une fonction amine tertiaire : par action de l'iodure de méthyle sur la tombozine, on obtient un iodométhylate de formule $C_{20}H_{25}ON_2I$, F. 279° , $[\alpha]_D + 14^\circ$ (eau).

Le spectre U. V. est identique à celui du produit de départ.

L'obtention de ce dérivé quaternaire, soluble dans l'eau en pH alcalin, démontre la présence d'une fonction amine tertiaire dans la tombozine.

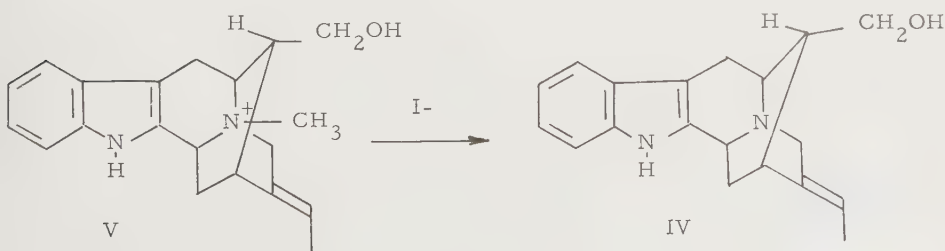
Identification.

La détermination de structure de la tombozine a été facilitée par la comparaison de ses caractéristiques physiques à ceux du desformoakuammidinol (IV) préparé par J. LEVY, J. LE MEN et M. -M. JANOT (23 bis) à partir de l'akuammidine (III).



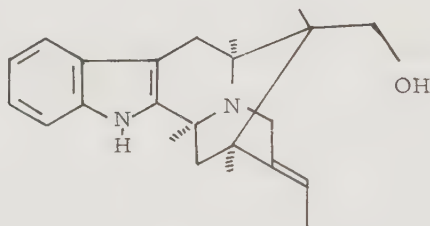
La même identification a été effectuée sur les dérivés O-acétyl tombozine et O-acétyl-desformoakuammidinol.

Le desformoakuammidinol (IV) avait été identifié par J. LEVY à la normacusine B (23 bis) préparée par A.R. BATTERSBY et O.A. YEOWEL (5) par pyrolyse de la base ammonium quaternaire, la macusine B (V).



La structure de la normacusine B a été établie par les auteurs précédents par identification avec la déoxy-sarpagine. Enfin, la méthylation de l'atome d'azote N_a de l'O-acétyl dihydronormacusine B, suivie d'hydrolyse, fournit un dérivé de l'ajmaline, le déoxyisoajmalol B, dont la stéréochimie est bien connue et a été établie par corrélation chimique avec la corynanthéine par M. F. BARTLETT, E. SCHLITTLER, R. SKLAR, W. I. TAYLOR, R. L. S. AMAI, E. WENKERT (3) (4).

La normacusine B se trouve représentée par la formule spatiale VI. Cependant la stéréochimie du groupement éthylidène n'est pas déterminée.



VI

Une synonymie existe donc entre la normacusine B, la desoxysarpagine, le desformoakuammidinol et la tombozine.

D) Structure de la mossambine.

La mossambine obtenue à partir de la fraction étherée a été purifiée par trois chromatographies successives sur silice et par cristallisations répétées dans l'acétone et dans le mélange chlorure de méthylène-éther de pétrole.

Elle répond à la formule $C_{20}H_{22}O_3N_2$ établie par analyse élémentaire et confirmée par spectrographie de masse de plusieurs de ses dérivés.

La mossambine fond à 240° et possède un pouvoir rotatoire fortement lévogyre $[\alpha]_D - 498^\circ$ ($CHCl_3$).

La méthode de Kuhn-Roth révèle l'existence d'un $C-CH_3$ (27). Un groupement méthoxyl est mis en évidence par la méthode de Zeisel (43).

a. Etude du chromophore.

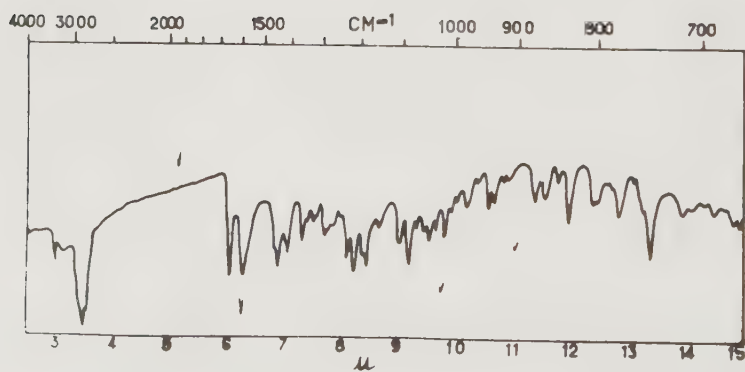
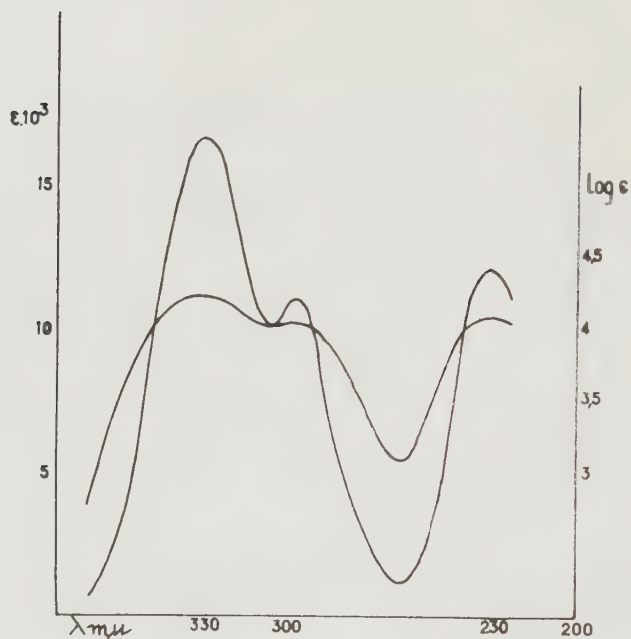
Le spectre U. V. (fig. 5) présente trois maximums, respectivement à $230\text{ m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,08; $300\text{ m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,01; $330\text{ m}\mu$ $\log \epsilon$ 3,32. Ce spectre ne varie pas en milieu alcalin.

Le spectre I. R. (fig. 5) est caractérisé par la présence des pics suivants; NH à 3.400 cm^{-1} ; OH à 3.125 cm^{-1} , d'un CO ester conjugué à 1.653 cm^{-1} ; d'une bande d'insaturation à 1.603 cm^{-1} et d'un benzène ortho-disubstitué à 745 cm^{-1} .

Le pouvoir rotatoire est de $[\alpha]_D - 498^\circ$ ($CHCl_3$).

Par les trois caractéristiques physiques précitées (18) : spectres U. V., I. R. et pouvoir rotatoire spécifique, la mossambine s'apparente à d'autres alcaloïdes, tels la C-fluorocurarine (28), l'akuammicine (2), l'éthitamidine (10), la tabersonine (32), la lochnéridine (26) et la vincadifformine (11) (racémique).

La mise en évidence du groupe méthoxyl et les propriétés physiques énumérées plus haut correspondant au chromophore dont la structure

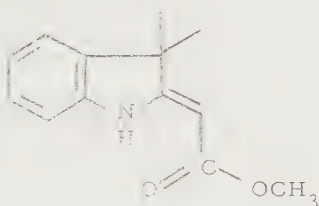


MOSSAMBINE

fig. 5

a été établie par Sir Robert ROBINSON, lors de l'étude de l'akuammadi conduisent à l'identification d'une carbométhoxy- α -méthylène-indoline

Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que la mossambine possède le chromophore (A).



(A)

Preuves chimiques de l'existence du chromophore (A)

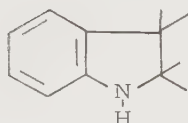
Dans le présent travail, nous avons appliqué à la mossambine des réactions mises au point par W. VON PHILIPSBORN, K. BERNAUER, H. SCHMID, P. KARRER pour la fluorocurarine (29), par P.N. EDWARDS, G.H. SMITH (13) et J. LEVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT (23) lors de l'étude de la structure de l'akuammicine.

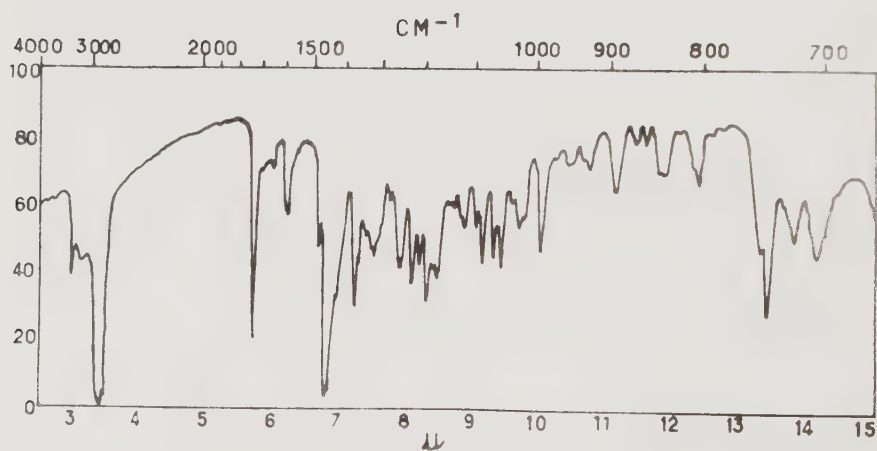
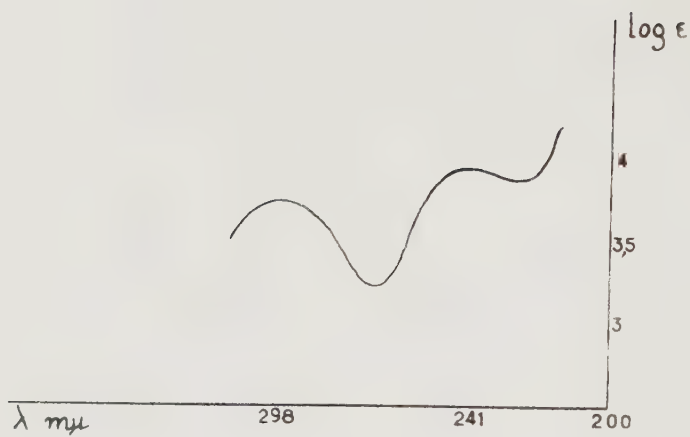
1) Réduction de la mossambine par le zinc en milieu sulfurique.

Cette réduction fournit une dihydromossambine, $C_{20}H_{24}O_3N_2$ F 197°, dont le spectre U.V. (fig. 6) est indolinique :

$\lambda_{\max}$ 241 m μ log ϵ 3,92

298 m μ log ϵ 3,72





2-16 DIHYDRO MOSSAMBIINE

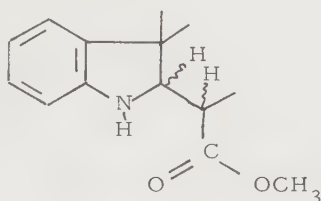
fig. 6

Son spectre I. R. (fig. 5) montre une bande à 1.730 cm^{-1} qui correspond à celle d'un CO ester non conjugué.

Le pouvoir rotatoire est faiblement dextrogyre $[\alpha]_D + 24^\circ$, alors que celui de la mossambine est fortement lévogyre.

Ces résultats montrent que l'hydrogénation s'est effectuée au sein du chromophore et qu'elle a porté sur la double liaison conjuguée du groupement ester de la mossambine.

Nous pouvons dès lors représenter comme suit la formule partielle de cette dihydromossambine.



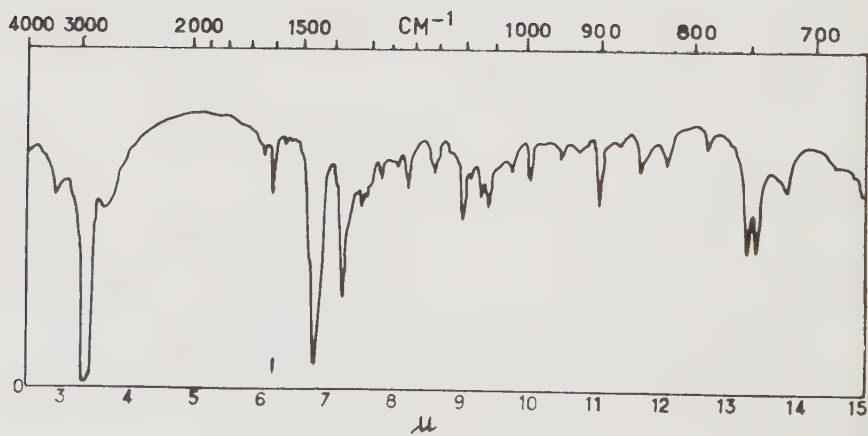
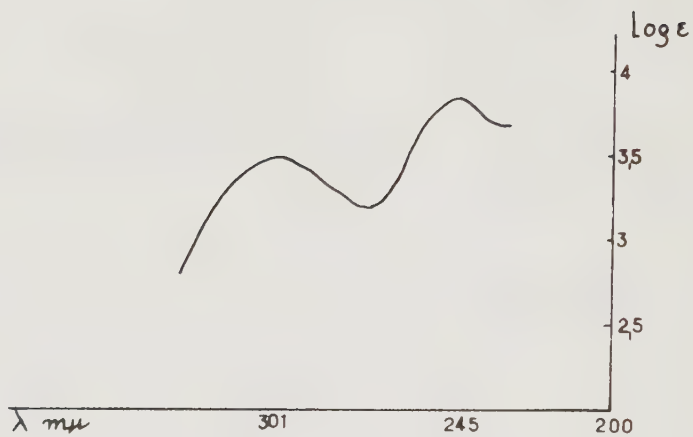
Par réduction catalytique de la dihydromossambine, on obtient la tétrahydromossambine, ce qui fut vérifié par spectrographie de masse (342).

2) Action de LiAlH_4 sur la mossambine.

La mossambine solubilisée dans le tétrahydrofurane, est soumise à l'action de LiAlH_4 . Le produit résultant répond à la formule $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}$, dérivé mono-oxygéné, F 226° , $[\alpha]_D - 70^\circ$ (CHCl_3).

Le spectre U. V. est indolinique : $\lambda_{\text{max}} 245\text{ m}\mu$ $\log \epsilon 3,85$
(fig. 7) 302 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon 3,50$

Le spectre I. R. (fig. 7) montre deux pics d'intensité moyenne, respectivement à 1.640 cm^{-1} et à 1.620 cm^{-1} correspondant à deux bandes d'insaturation. Il permet de constater la disparition de la bande correspondante à la fonction carbonyle.



AlLiH_4

fig. 7

Par l'obtention d'un chromophore indolinique : on peut conclure que la double liaison en α de N_a a été saturée.

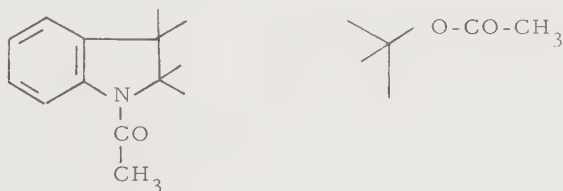
D'où proviennent dès lors les deux bandes d'insaturation ?

Par action de l'anhydride acétique en présence de pyridine; on obtient un dérivé de formule $C_{23}H_{26}N_2O_3$, F 178°, $[\alpha]_D - 54^\circ$ ($CHCl_3$), qui correspond à un dérivé diacétylé.

Le spectre U.V. (fig. 8) est caractéristique d'un dérivé N-acyl indolinique et présente un maximum à 250 m μ , log ϵ 4,17 et un épaulement à 280 m μ log ϵ 3,49.

Le spectre I.R. (fig. 8) montre un pic à 1.750 cm^{-1} , correspondant à un CO ester non conjugué, un pic à 1.670 cm^{-1} , correspondant à une bande amide; une bande acétoxy à 1.250 cm^{-1} et un petit pic à 1.611 cm^{-1} correspondant à une insaturation.

Nous pouvons conclure qu'il s'agit d'un dérivé di-O-N-acétylé.



Les caractéristiques spectrales montrent la présence d'une N(a)-acylindoline.

Par hydrogénation catalytique en présence de Platine Adams ce dérivé mono-oxygéné fixe deux molécules d'hydrogène. La formule $C_{19}H_{26}N_2O$ est confirmée par spectrographie de masse.

Le spectre I.R. du produit obtenu montre la disparition des deux bandes d'insaturation.

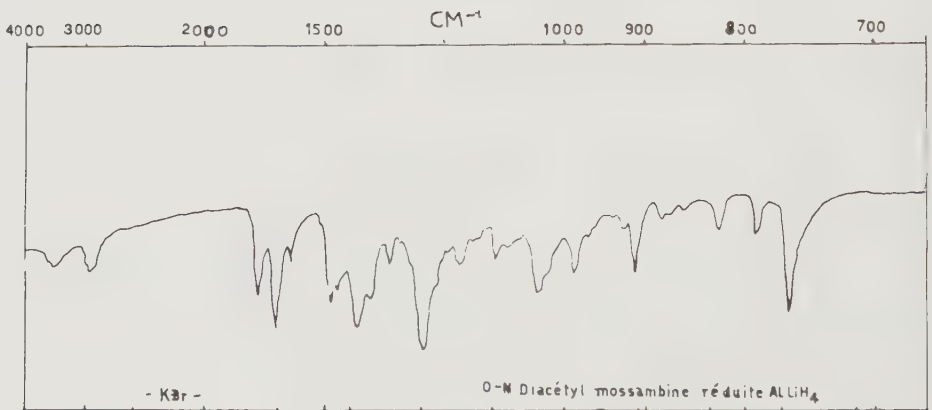
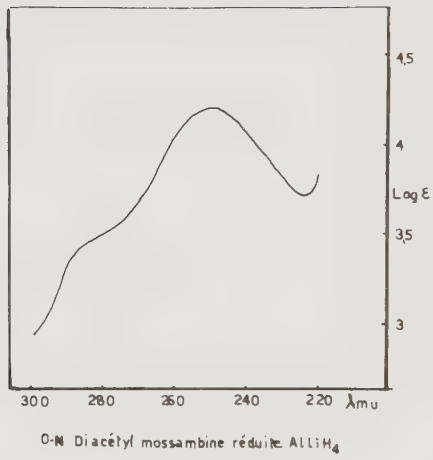
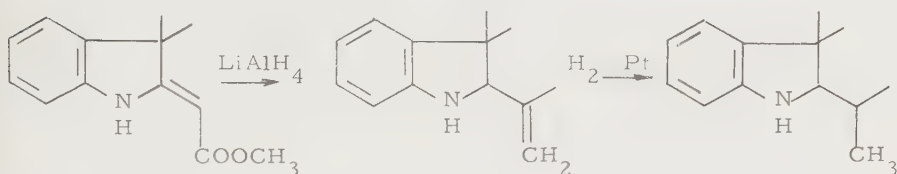


fig. 8

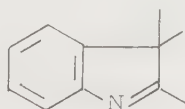
A la suite de ces résultats, nous pouvons conclure que le groupement ester conjugué de la mossambine a été réduit par LiAlH_4 en un groupement méthylène exo, qui, par hydrogénation catalytique, a fait place à un C-CH_3 angulaire.



Ces deux réactions établissent un parallélisme avec les réactions analogues de l'akuammicine et confirment la structure du chromophore.

3) Hydrolyse acide de la mossambine.

L'hydrolyse chlorhydrique de la mossambine fournit la décarbo-méthoxy-mossambine, $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$, dérivé monooxygéné, dont le spectre U. V., (fig. 9), caractérisé par les deux maximums suivants $220 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,32$; $262 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,84$ montre la présence d'une indolénine $\alpha \beta \beta$ tri-substituée (21).



En milieu alcalin, ce spectre reste inchangé, par contre, en milieu acide, on constate un effet hypsochrome, $\lambda_{\text{max}} 221 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,18$; $244 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,60$.

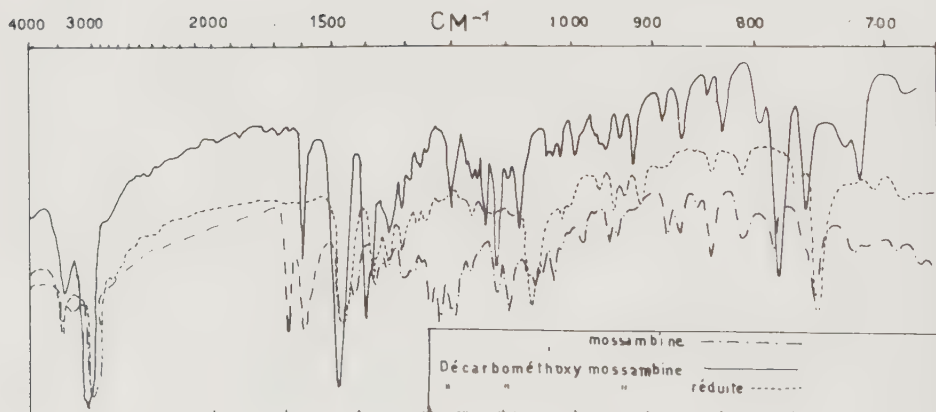
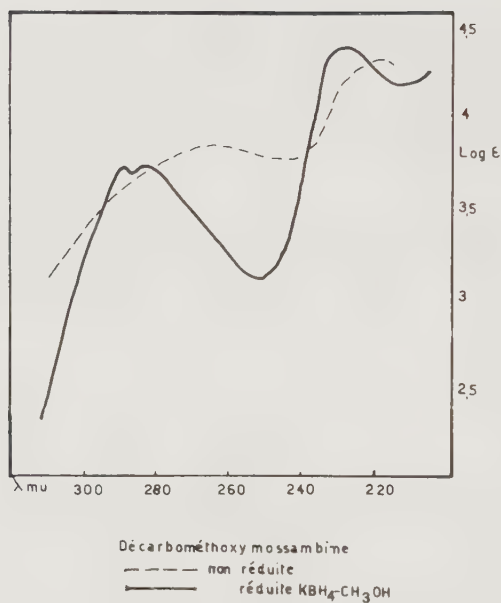


fig. 9

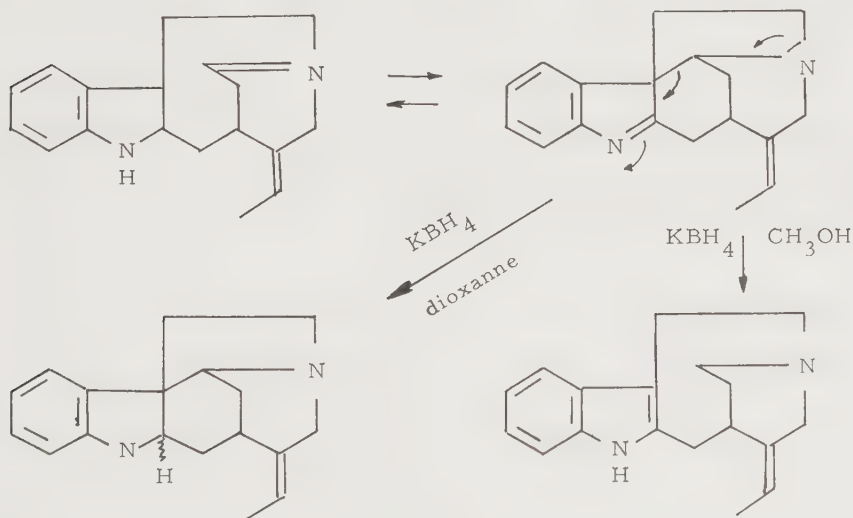
Le spectre I. R. (fig. 9) ne montre qu'un seul pic à 1.590 cm^{-1} caractéristique d'un groupe $C = N-$

Le pouvoir rotatoire est lévogyre $[\alpha]_D - 298^\circ (\text{CHCl}_3)$.

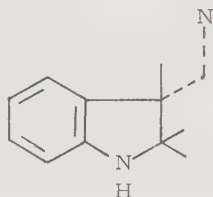
La réduction de la décarbométhoxymossambine par KBH_4 dans le méthanol, conduit à un dérivé dihydrogéné en $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_2$, F $215-216^\circ$; $[\alpha]_D - 62^\circ (\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH})$, dont le spectre U. V. est typiquement indolique (fig. 9) $\lambda_{\text{max}} 222\text{ m}\mu \log \epsilon 4,39$; $283\text{ m}\mu \log \epsilon 3,72$, $289\text{ m}\mu \log \epsilon 3,71$.

Le spectre I. R. (fig. 9) montre la disparition de la bande à 1.590 cm^{-1} .

La réduction de la décarboxy-méthoxy-mossambine par KBH_4 , situe l'N (b) en γ de l'N (a) suivant le mécanisme établi par G. F. SMITH et S. T. WROBEL (35) pour l'akuammicine :

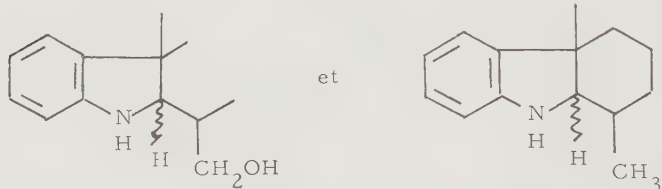


Ce mécanisme est également applicable à la vincadifformine et à la tabersonine qui possèdent également le même enchaînement.



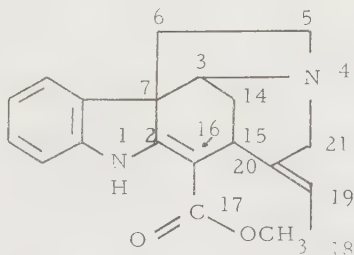
Etant donné ces considérations, nous pouvons conclure, sur la base de l'hypothèse proposée plus haut, que le chromophore (A) de la mossambine est une carbométhoxy- α -méthylène-indoline dont l' N_a est en position γ par rapport à l' N_b . Nous constatons de ce fait, un parallélisme entre les réactions de réduction de l'akuammicine et de la mossambine par le zinc en milieu acide, par $LiAlH_4$ et par l'hydrolyse acide.

Par contre, la réduction par $LiAlH_4$ de la vincadifformine et de la tabersonine ne conduit pas, comme dans le cas de l'akuammicine et de la mossambine, à un méthylène-exo, mais à un alcool et à un dérivé désoxygéné porteur d'un C-méthyl (32).



Si nous comparons maintenant le squelette carboné de ces alcaloïdes, on constate également une différence. En effet, l'akuammicine et la mossambine ont un squelette à 20 atomes de carbone, tandis que la vincadifformine et la tabersonine en possèdent 21.

Ces différences nous paraissent être un argument en faveur d'un squelette du type de l'akuammicine. (VII)



VII

b. Chaîne éthylidène.

Par microhydrogénation catalytique de la mossambine, nous avons constaté l'absorption d'une mole d'hydrogène. Malgré les essais répétés, nous n'avons pu obtenir le dérivé dihydrogéné pur et cristallisé.

Le spectre U. V. du produit brut est quasi le même que celui de la mossambine, avec un léger effet hypochrome dans la région de 330 $m\mu$.

Le spectre I. R. conserve les bandes caractéristiques de la mossambine à $1,652\text{ cm}^{-1}$ et à $1,603\text{ cm}^{-1}$.

Nous pouvons conclure que l'hydrogénation porte sur une double liaison indépendante du chromophore.

Par application de la méthode de Kuhn-Roth modifiée, tant à la mossambine qu'à son produit d'hydrogénation brute, on obtient d'une part de l'acide acétique et d'autre part des acides acétique et propionique. On peut dès lors conclure à la présence dans la mossambine d'une chaîne éthylidène. Ceci est confirmé par l'examen des spectres de R. M. N. de la mossambine dans l'acide trifluoroacétique, de la dihydro 2-16 mossambine et de la décarbométhoxy-mossambine dans le chloroforme. On y relève la présence d'un seul proton oléfinique sous forme d'un quartet

centré à 5,53 δ et d'un doublet centré à 1,98 δ pour la mossambine et 1,66 δ pour les deux autres dérivés correspondant aux trois protons du groupe méthyle ($J = 6$ cps).

En conclusion, la mossambine possède une chaîne éthylidène, dont la saturation n'a aucun effet sur le chromophore.

La microhydrogénation catalytique de la dihydro 2-16 mossambine absorbe une molécule d'hydrogène et fournit une tétrahydromossambine, dont la formule a été vérifiée par spectrographie de masse (342).

De même, nous avons vu que le produit de réduction par LiAlH_4 de la mossambine absorbe, par microhydrogénation catalytique, deux molécules d'hydrogène : d'une part, le méthylène-exo fait place à un C-CH_3 angulaire et d'autre part la chaîne éthylidène s'hydrogène en une chaîne éthyle.

c. Fonction alcool secondaire.

Il reste encore à définir la fonction dans laquelle se trouve engagée le troisième atome d'oxygène de la mossambine.

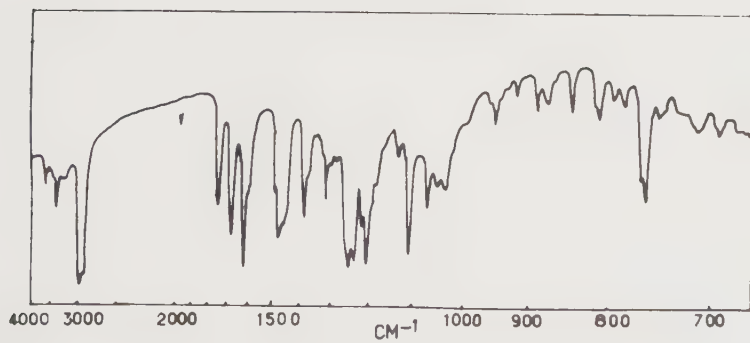
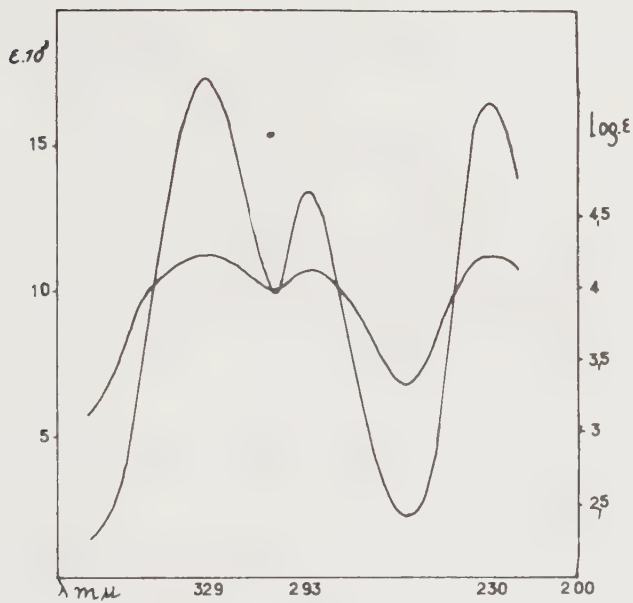
Traitée par l'anhydride acétique en présence de pyridine, la mossambine fournit un dérivé mono-acétylé de formule $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$, $F 111^\circ$, $[\alpha]_D - 523^\circ$ (CHCl_3).

Son spectre U. V. (fig. 10) est identique à celui de la mossambine.

Son spectre I. R. (fig. 10) montre, à côté des bandes à 1.653 cm^{-1} et 1.603 cm^{-1} du chromophore (A), une bande à 1.740 cm^{-1} caractéristique d'un CO ester non conjugué et une bande acétoxyle à 1.250 cm^{-1} .

Le spectre R. M. N. (fig. 11) fait apparaître les pics suivants :

- un singulet centré à 2,1 δ correspondant aux trois protons du groupement acétoxyle;
- un singulet centré à 3,75 δ correspondant aux trois protons du groupement carbométhoxyl;



O-ACETYL MOSSAMBIKE

fig. 10

- un quadruplet centré à 5,55 δ provenant d'un seul proton oléfinique et d'un doublet centré à 1,66 δ correspondant aux trois protons du groupe méthylé ($J = 6$ cps) définissant la chaîne éthylidène;
- un triplet résultant d'un seul proton centré à 4,85 δ que ne possédait pas le spectre R. M. N. de la mossambine. Nous savons que par acétylation d'une fonction hydroxyle, le spectre de R. M. N. montre un déplacement vers les champs de basse fréquence. Ce déplacement porte uniquement sur le ou les protons attachés au même carbone que la fonction hydroxyle. Or, le spectre du dérivé acétylé permet de mettre en évidence un seul proton.

Ces résultats conduisent à l'hypothèse de la présence d'une fonction alcool secondaire dans la mossambine et à l'obtention d'un dérivé O-acétyl-mossambine.

La mossambine soumise à l'oxydation chromique dans l'acétone à basse température suivant la méthode de Jones (9), fournit un produit montrant au spectre I. R. une bande cétonique à 1.720 cm^{-1} , qui serait caractéristique d'une cétone sur un cycle en 6.

Nous pouvons conclure que la mossambine possède une fonction alcool secondaire.

D'une part, la mossambine ne subissant par la réduction par le KBH_4 en milieu alcalin, il ne s'agit donc pas d'une carbinolamine.

En conclusion, la mossambine possède une fonction alcool secondaire. Celle-ci est vraisemblablement située sur un cycle à 6 éléments, mais ne peut exister en position α de l'atome d'azote (N (b)).

d. Squelette de la mossambine.

Application de la spectrométrie de masse à la détermination de la structure de cet alcaloïde.

Les alcaloïdes possédant le chromophore (A) se divisent en deux groupes selon le nombre d'atomes de carbone du squelette carboné.

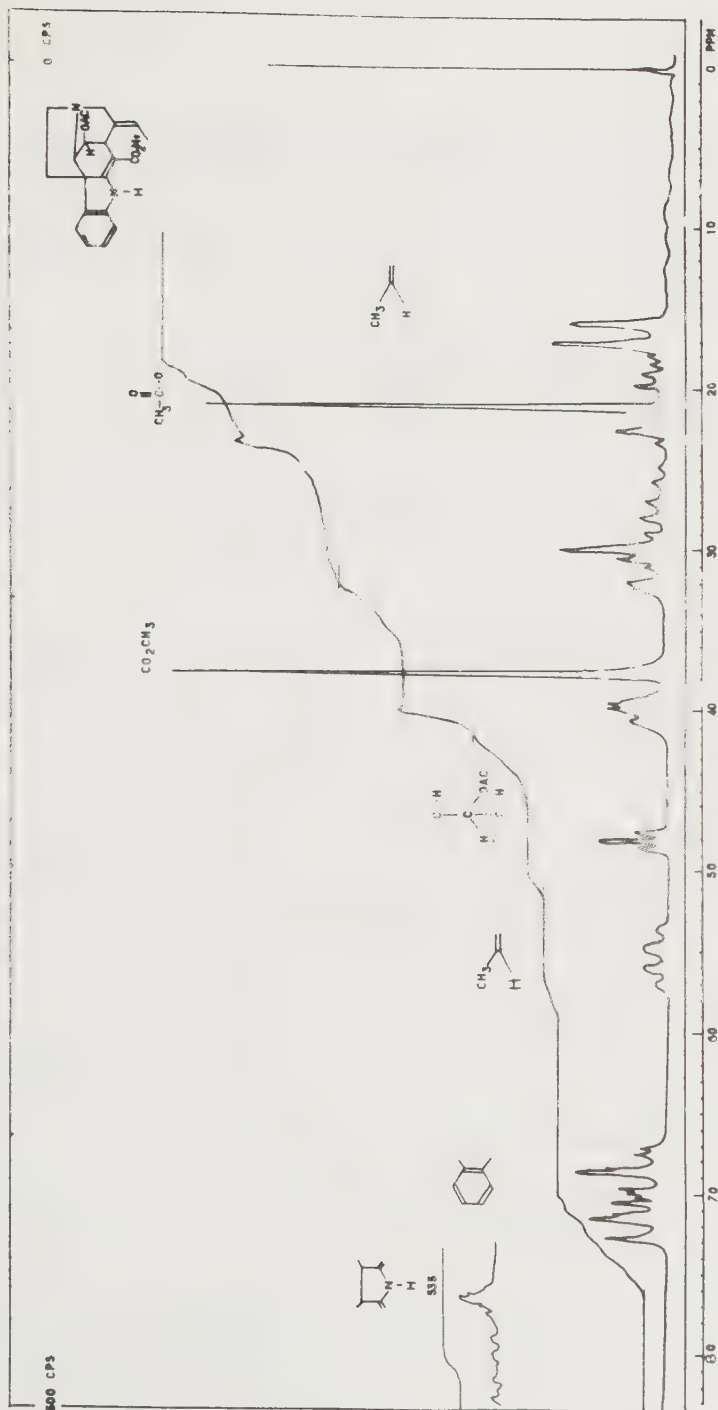


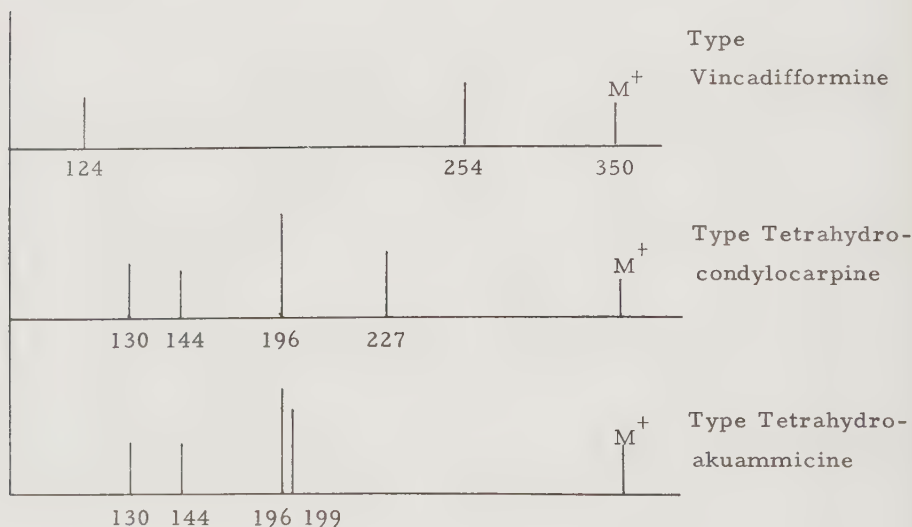
fig. 11

Le squelette de l'akuammicine et de la condylocarpine comptent 19 atomes de carbone, celui de la vincadifformine en compte 20 (18).

Or, la mossambine a un squelette à 19 atomes de carbone et, de ce fait, appartient au sous-groupe de l'akuammicine ou de la condylocarpine.

Le spectre de masse permet d'établir la différence entre ces trois groupes d'alcaloïdes; aussi, avons-nous eu recours à cette méthode pour déterminer le type de structure à attribuer à la mossambine.

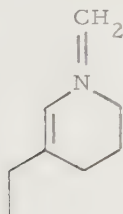
L'interprétation de ces spectres permettra également de fixer la position de l'hydroxyle dans la mossambine.



Le schéma présenté ci-dessus caractérise les spectres de masse de la vincadifformine, de la tétrahydro-condylocarpine et de la tétrahydro-akuammicine.

Les spectres de masse de la mossambine ou de ses dérivés ne

présentent pas de pic à m/e 124 équivalent au méthylène-1 ène-2 éthyl-



3 piperidinium. Cette constatation oriente d'emblée les travaux vers les types de structure akuammicine ou condylocarpine.

Afin de choisir entre ces deux types de structure, comparons entre eux les spectres de masse de la tétrahydroakuammicine, de la tétrahydrocondylocarpine et de la tétrahydromossambine (fig. 12).

1. Examen des spectres de masse de la tétrahydroakuammicine et de la tétrahydrocondylocarpine (fig. 12).

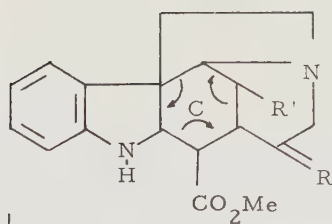
Par le mécanisme de transfert électronique concerté dans le cycle C et la scission en a ($a_1 - a_2$), en β de l'atome d'azote b de l'intermédiaire T, il se forme deux pics, correspondant à l'ion m/e 130 et m/e 144 pour la partie (a_1) et un seul pic de m/e 196 pour la partie (a_2). Par la scission en (b), la coupure s'effectue également en β de l' N_b et on obtient des pics très différents, m/e 199 pour la tétrahydroakuammicine et m/e 227 pour la tétrahydrocondylocarpine.

Comparons ces résultats au spectre de masse de la tétrahydromossambine (fig . 12).

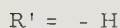
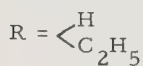
Par le mécanisme électronique concerté dans le cycle C et la coupure en a ($a_1 - a_2$), de l'intermédiaire (T) on constate l'existence de deux pics m/e 130 et m/e 144 (a_1) qui correspondent à la fraction indolique et un pic (a_2) de masse 212. Par la coupure en (b) on obtient le pic 215.

Analysons l'ensemble de ces pics (fig. 12).

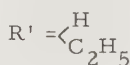
Les pics de masse 130 et 144 sont communs à la tétrahydroakuammicine, à la tétrahydrocondylocarpine ainsi qu'à la tétrahydromossambine.



Tetrahydro
Akuammicine



Tetrahydro
Condylocarpine



Tetrahydro
Mossambine

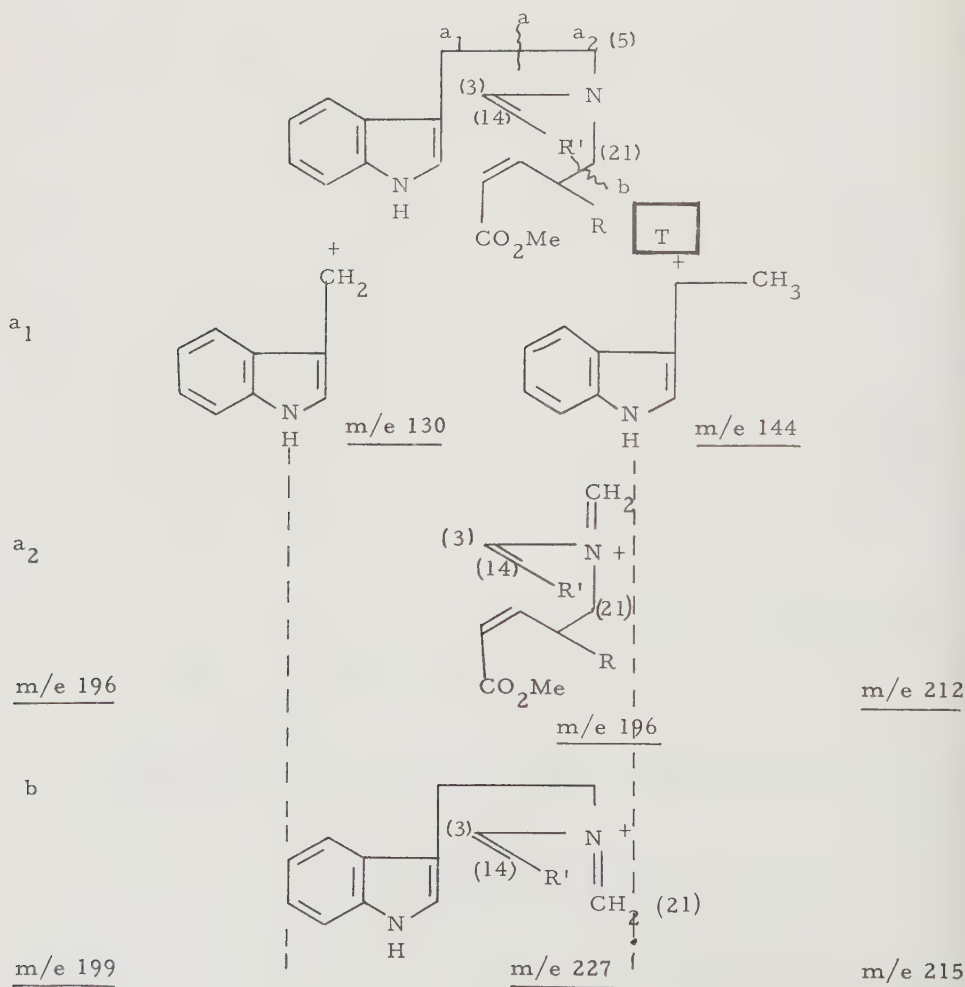
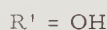
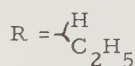
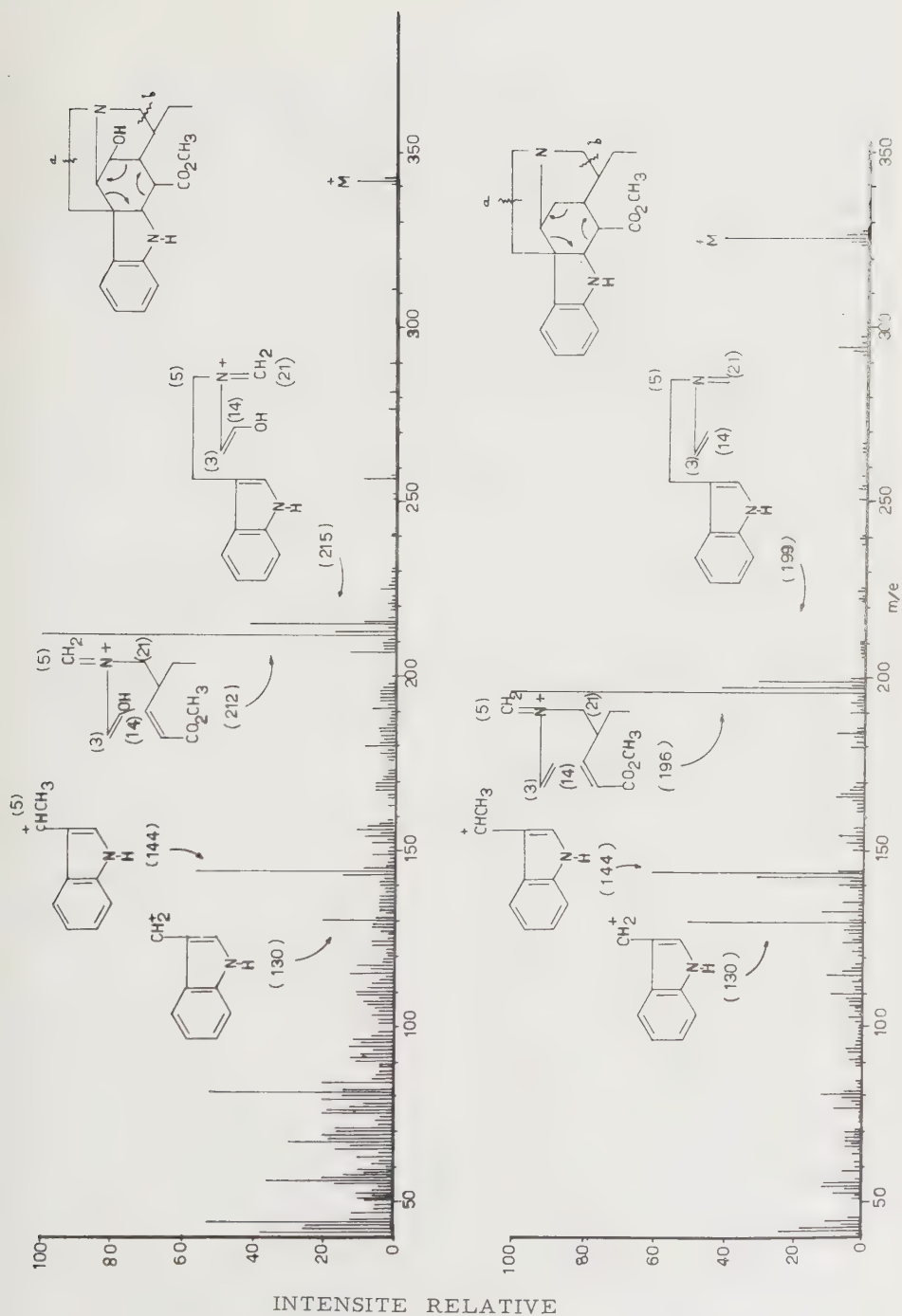
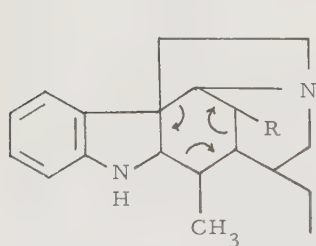


fig. 12



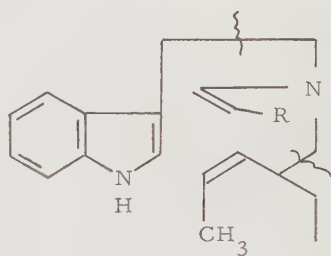
D'autre part, nous savons que la mossambine possède un oxygène supplémentaire à l'akuammicine et à la condylocarpine. Par conséquent, les pics m/e 212 et m/e 215 traduisent parfaitement cet état de choses, ayant 16 unités de plus que ceux de la tétrahydroakuammicine. S'il s'était agit d'une structure de type condylocarpine, le spectre de la tétrahydro-mossambine aurait présenté des pics de $196 + 16 = (m/e) 212$ et $227 + 16 = (m/e) 243$, ce qui n'est pas le cas.

L'examen des spectres de masse des dérivés respectivement issus de l'akuammicine (I) et de la mossambine (II) par réduction au moyen de $LiAlH_4$ (fig. 14), suivie d'hydrogénation catalytique conduit suivant le même raisonnement à des conclusions identiques.

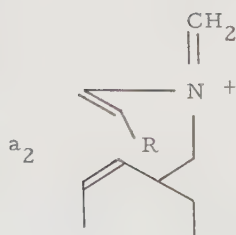
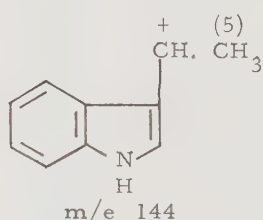
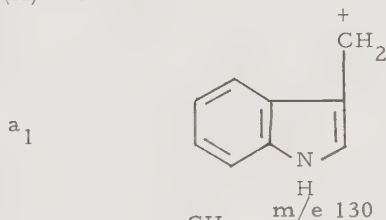


(I) $R = H$

(II) $R = OH$

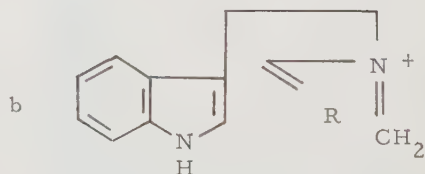


T_1



$R = H \quad m/e$ 152

$R = OH \quad m/e$ 168



$R = H \quad m/e$ 199

$R = OH \quad m/e$ 215

Par le mécanisme électronique concerté dans le cycle C, qui engendre l'intermédiaire T_1 et par la coupure en a ($a_1 - a_2$) en β de l'atome de $1'N_b$, on obtient pour la partie a_1 les pics m/e 130 et 144 qui sont communs aux deux dérivés, et pour la partie a_2 les pics m/e 152 et m/e 168 différent de 16 unités.

De même par la coupure en b en β de l'atome N_b , on constate la même différence entre les pics m/e 199 et m/e 215.

Nous pouvons conclure définitivement sur cette base que la mossambine a le même squelette que l'akuammicine.

2. Position de l'hydroxyle dans la mossambine.

Dans les spectres de masse de la tétrahydroakuammicine et de la tétrahydromossambine, on constate que les pics m/e 130 et m/e 144 sont communs. Par conséquent, la fonction hydroxyle ne peut s'y trouver et le carbone 5 est éliminé.

D'autre part, les deux fragments ioniques m/e 196 et m/e 199, provenant de la tétrahydroakuammicine, sont augmentés de 16 unités dans la tétrahydromossambine, m/e 212 et m/e 215. Ils possèdent par conséquent tous les deux la fonction hydroxyle. Cette fonction hydroxyle ne pourra donc se trouver que sur l'un des atomes de carbone communs à ces deux ions, c'est à dire en C_3 , C_{14} ou en C_{21} , puisque C_5 a été éliminé précédemment (fig. 12), (fig. 13).

Examinons le spectre de masse de la dihydro 2-16 akuammicine et de la dihydro 2-16 mossambine (fig. 15).

Par le mécanisme de transfert électronique concerté dans le cycle C et par la scission en a ($a_1 - a_2$) on obtient les pics m/e 130 et m/e 144 communs, le pic de masse 194 pour la dihydro 2-16 akuammicine (a_2) et le pic m/e 210 pour la dihydro 2-16 mossambine (a_2). Ces pics n'apportent rien de nouveau au problème. Mais par la scission en (c), qui correspond à une coupure en β d'une double liaison par activation allylique, on

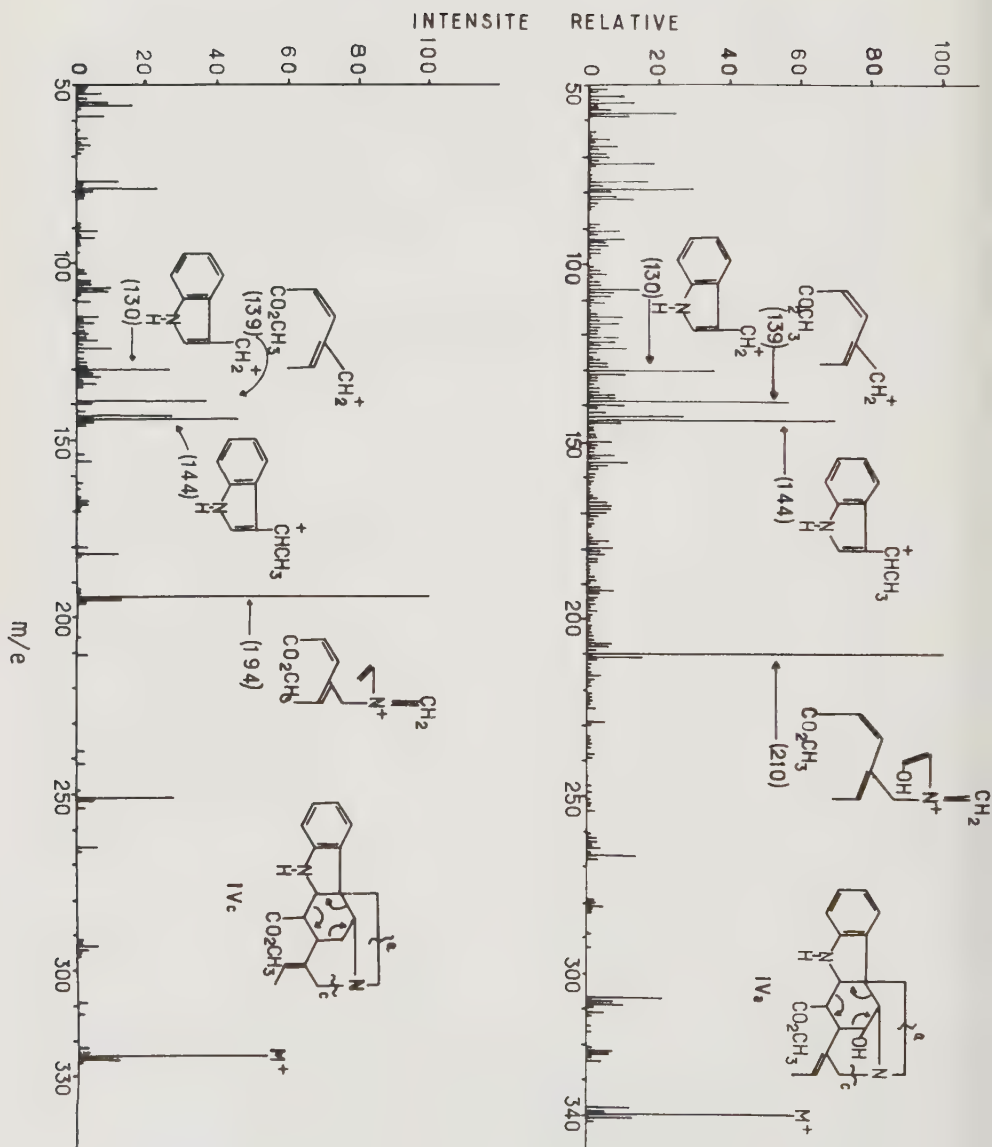


fig. 15

observe l'ion m/e 139 pour les deux spectres. Celui-ci contient le carbone C_{21} . Par conséquent, cet atome C_{21} ne porte pas la fonction alcool de la mossambine. Il ne reste donc plus que deux positions possibles pour l'hydroxyle : C_3 et C_{14} .

La présence en C_3 d'un groupement hydroxyle à caractère carbinolamine est peu probable pour les raisons chimiques exprimées plus haut.

D'autre part, la conclusion précédente, quant à la présence d'un alcool secondaire, par l'examen du spectre R.M.N. de l'O-acétyl-mossambine (fig. 10) nous oblige également à éliminer le C_3 , qui est tertiaire. En effet, ce spectre montre un triplet centré à 4,8 δ provenant du couplage du proton C_{14} avec les protons des carbones voisins et correspondant à la surface d'un seul proton.

Nous pouvons donc conclure que la fonction hydroxyle, appartenant à un alcool secondaire est située sur le carbone 14.

e. Stéréochimie du cycle D et de l'hydroxyle.

1. Analyse du triplet de R.M.N. de l'O-acétylmossambine (fig. 11)

Ce triplet centré à 4,85 δ résulte d'un signal primitif émis par le proton adjacent à la fonction acétoxy sur le carbone 14 qui est d'abord dédoublé par le couplage avec le proton C_3 puis à nouveau dédoublé par le couplage avec le proton porté par le C_{15} pour donner finalement un triplet (fig. 16).

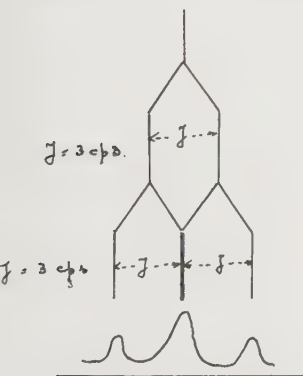


fig. 16

La symétrie parfaite du triplet indique que les constantes du couplage sont identiques. Il en résulte que les angles dièdres définis par H - C_3 , C_3 - C_4 , C_4 - H d'une part et par H - C_{15} , C_{15} - C_{14} , C_{14} - H sont égaux. Ce qui se traduit par un même angle d'orientation des protons C_3 et C_{15} par rapport au proton C_{14} .

La constante du couplage étant de 3 cps, on ne peut rien conclure quant à l'orientation de l'hydroxyle en se basant sur les courbes de Karplus.

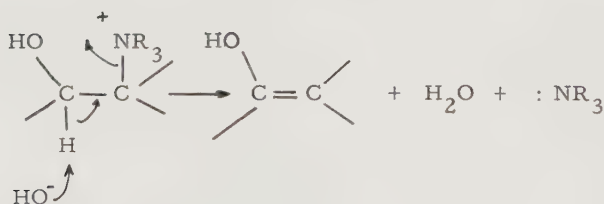
Cependant, étant donné l'égalité des angles précités, l'examen des modèles montre que le cycle D a nécessairement la conformation demi-chaise.

2. Orientation de l'hydroxyle.

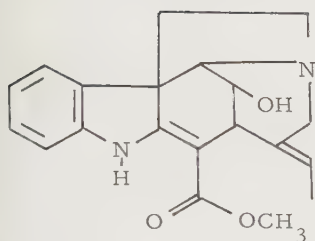
La structure de la mossambine étant connue, nous pouvons, par suite de la réaction à l'iodure de méthyle en milieu méthanolique, déterminer l'orientation de l'hydroxyle.

Par action de ce réactif, nous n'obtenons par une base quaternaire, mais bien un sel de base tertiaire, avec apparition d'une fonction carbonyle. Seule la mossambine, et non ses dérivés, donne lieu à la naissance de cette cétone, par suite de la tension existant dans la molécule.

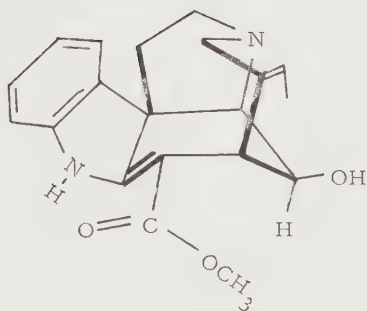
Le mécanisme s'effectue suivant la réaction d'Hofmann dont voici le schéma :



Cette réaction, particulière à la mossambine, se fait spontanément. Pour réaliser le transfert électronique représenté il faut que les liaisons C - H et C - N soient antiparallèles, L'énol évolue en cétone, et l'on comprend l'apparition de la bande à 1.698 cm^{-1} .



VIII



L'examen du dessin de la molécule suivant les modèles Dreiding, confirme parfaitement ces vues et montre que la fonction hydroxyle se trouve en position β .

La mossambine est l'hydroxy-14 $\beta(-)$ akuammicine. (VIII)

Le manque de matière première ne nous a pas permis de poursuivre les essais en vue de réaliser une corrélation chimique avec l'akuammicine.

Quelques essais d'orientation ont cependant été tentés dans la voie indiquée ici.

L'oxydation chromique de la mossambine par la méthode de Jones fournit le dérivé cétonique. La sulfuration de celui-ci par l'éthane-dithiol suivi de l'hydrogénation desulfurente par le Ni (Raney) aurait dû nous conduire à l'akuammicine. Ces tentatives ont échoué. Nous devons également signaler que nous n'avons pas pu reproduire plus de deux fois l'oxydation de la mossambine suivant Jones.

A N N E X E.

Confirmation par spectrographie de masse de l'existence d'un méthylène exo dans le produit de réduction (LiAlH_4) de la mossambine (fig. 17).

Mécanisme.

La décarbométhoxycondylocarpine examinée au spectre de masse, ne subit pas dans le cycle C le mécanisme électronique classique démontré par les exemples précédents.

Ce mécanisme est empêché par suite de la présence sur le cycle C d'un méthylène exo.

De ce fait, la fragmentation s'accompagne d'une migration sur le carbone C_3 , d'un hydrogène porté primitivement par le C_{15} . On obtient un ion moléculaire qui par la scission en a ($\text{a}_1 - \text{a}_2$) donne naissance aux ions m/e 130 (a_1) et m/e 136 (a_2).

Par la scission en b ($\text{b}_1 - \text{b}_2$), l'ion m/e 144 (b_1) se présente isolément, la partie b_2 n'étant pas stable et ne donnant pas d'ion correspondant.

Les ions m/e 130 et m/e 144 sont les fragments indoliques.

L'ion m/e 136 de forte densité possède le méthylène exo.

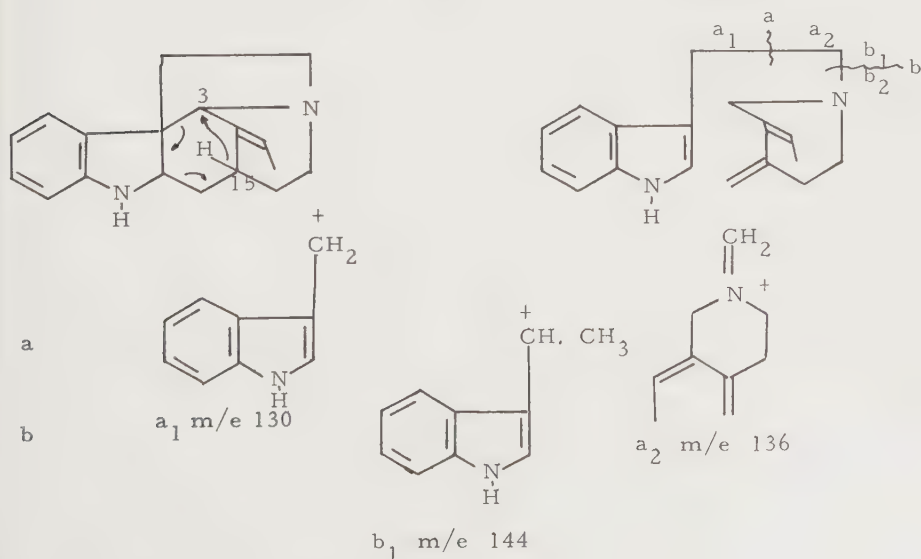


fig. 17

Nous avons démontré dans la partie chimique que la réduction par LiAlH_4 de la mossambine se faisait jusqu'au stade méthylène exo.

Appliquons le mécanisme précédent aux produits de réduction par LiAlH_4 de la 19-20 dihydroakuammicine, de l'akuammicine et de la mossambine (fig. 18).

On constate dans les trois cas, l'obtention des ions indoliques m/e 130 et 144, et l'apparition du pic à m/e 150 pour le spectre de masse du dérivé (A) 19-20 dihydroakuammicine (LiAlH_4), du pic m/e 148 pour le dérivé (B) de l'akuammicine (LiAlH_4) et du pic m/e 164 pour le dérivé (C) de la mossambine (LiAlH_4).

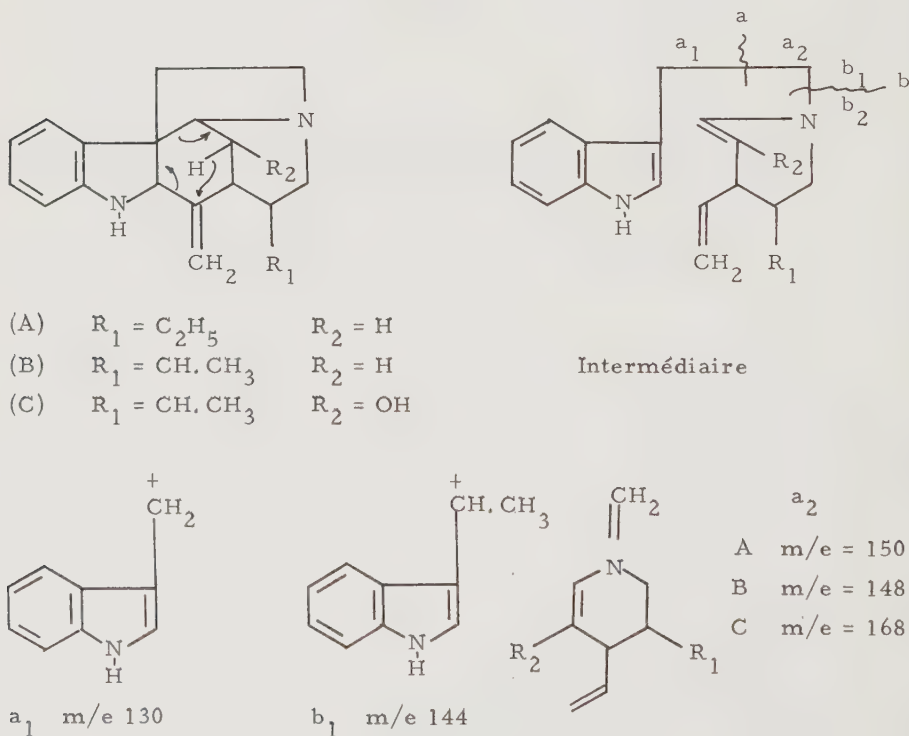


fig. 18

Ces masses ioniques comparées entre elles, montrent une correspondance parfaite. En effet, par rapport à l'akuammicine, on note 2 unités de plus pour le dérivé 19-20 dihydroakuammicine et 16 unités de plus pour le dérivé de la mossambine.

Le mécanisme établit par rapport à la décarbométhoxycondylocarpine est donc parfaitement applicable et montre la présence dans le cycle C d'un méthylène exo, ce qui est confirmé par l'examen des fragments ioniques m/e 150, m/e 148 et m/e 164 eux-mêmes.

Ceci établit clairement l'existence d'un méthylène exo dans le produit de réduction par LiAlH_4 de la mossambine.

PARTIE EXPERIMENTALE.

- Les points de fusion ont été déterminés au tube capillaire et sont corrigés;
- Les pouvoirs rotatoires ont été mesurés en tube de 1 dm à l'aide d'un polarimètre Zeiss, pour la raie D du Sodium.
- Les spectres I. R. ont été effectués (produit en suspension dans le nujol, sauf indication contraire) au spectrographe Perkin Elmer 21 ou à l'Infracord.
- Les spectres U. V. ont été déterminés en solution dans l'alcool à 96°, purifié pour spectrographie, en cuve de 1 cm à l'aide du spectrophotomètre de Beckman modèle D. U.
- Les spectres de R. M. N. ont été effectués sur l'appareil Varian A-60, le produit en solution dans le CDCl_3 , avec comme référence interne, le tétraméthylsilane.
- Les spectres de masse ont été déterminés par l'appareil Atlas Verk CH 4.
- Les chromatographies ont été réalisées soit :
 - sur colonne d'alumine standardisée selon Brockmann, marque Merck
 - sur colonne d'alumine neutre d'activité déterminée, marque Woelm
 - sur colonne de Kieselgel 0, 2-0, 5 mm, marque Merck.
- Les chromatographies sur couches minces d'après E. STAHL ont été réalisées par l'appareil DESAGA à l'aide de Kieselgel G Merck - alcalinisé à la soude $\frac{\text{N}}{2}$.

La révélation des alcaloïdes se fait, sauf indication contraire, au Dragendorff.

Le plan suivi dans la partie théorique est conservé dans la partie expérimentale.

I. Partie extractive

II. Structure d'alcaloïdes connus

a) la β -yohimbine

b) la yohimbine

III. Structure d'alcaloïdes inconnus

a) l'iplorhyne

b) la condylocarpine

c) la tombozine

d) la mossambine

I. P a r t i e e x t r a c t i v e .

A. OBTENTION DES ALCALOÏDES TOTAUX.

10 kg d'écorces de racines pulvérisées sont extraites pendant trois jours par l'éther de pétrole léger. Rendement 306 g. La solution pétroléique est agitée avec de l'acide acétique à 10 % jusqu'à réaction négative avec le réactif de Mayer.

Après séchage, la poudre est extraite par l'éther sulfurique pendant une nouvelle période de trois jours. La solution éthérée, non concentrée, est également traitée par l'acide acétique à 10 % ce qui donne lieu à la formation d'une émulsion tenace. Après un long temps de repos, la solution acétique est décantée, alcalinisée au carbonate de sodium et reprise au chloroforme. Ce solvant abandonne 3,5 g d'un résidu très visqueux ne contenant que peu d'alcaloïdes.

Après avoir subi les traitements précités, dont le but est d'éliminer les résines et les stéroïdes, la poudre est alcalinisée par une solution d'ammoniaque à 10 % contenant 1 % de carbonate de sodium. On extrait ensuite pendant deux jours par l'éther sulfurique puis, sans concentration préalable, la solution étherée est reprise par 10 litres d'acide acétique à 10 %. Cette dernière solution est portée à pH 9 par du carbonate neutre de sodium en présence d'éther sulfurique. L'épuisement de la liqueur alcaline par l'éther est poursuivie jusqu'à élimination totale des alcaloïdes, contrôlée au réactif de Mayer. Les extraits étherés réunis, lavés par un minimum d'eau et séchés sur sulfate de sodium, sont concentrés au volume de 4 litres environ. Des cristaux bruns se forment très rapidement et l'on recueille par filtration 8,86 g d'alcaloïdes bruts, cristallins, où prédomine la mossambine.

Les eaux-mères étherées sont concentrées et mises une nuit en glacière. Comme aucune cristallisation ne s'est opérée, l'extrait est desséché et pesé. Rendement : 48,9 g.

Une dernière extraction par alcool à 80 % a été faite sur deux kilos de poudre traitée comme nous venons de l'exposer. La fraction obtenue contient des bases quaternaires que l'on a isolées sous la forme de reinekates.

B. ISOLEMENT DES ALCALOÏDES.

1. Les 8,86 g de cristaux bruns, sont cristallisés plusieurs fois dans le mélange chlorure de méthylène-acétone. On obtient environ 5 g d'un mélange d'alcaloïdes cristallisés.

La purification a été opérée sur Kieselgel (0,2 - 0,5 mm) en utilisant trois fois consécutivement la même colonne.

Une première fois, une certaine quantité d'alcaloïdes, solubilisés dans le chlorure de méthylène, a été éluée rapidement et quasi quantitativement, par le méthanol, sans qu'une purification soit intervenue.

Ayant pris la précaution de laisser sécher la colonne après rinçage au chlorure de méthylène, elle est à nouveau chargée des mêmes alcaloïdes dissous dans le chlorure de méthylène. Ni ce solvant, ni l'éther n'éluent des alcaloïdes. Par contre, en employant le chloroforme pur additionné ensuite de doses croissantes de méthanol, on obtient des produits plus propres mais toujours souillés d'autres alcaloïdes.

Enfin, une troisième fois, toujours avec la même colonne, on a utilisé comme éluant le chlorure de méthylène avec des doses croissantes de méthanol. Voici le détail du fractionnement :

Mossambine impure : 3,065 g

Kieselgel : 20 g

Diamètre de la colonne : 2,5 cm

Fractions de 250 cc

Fraction	Solvant	Réactions		Alcaloïdes recueillis mg	Mossambine purifiée mg
		Keller	HNO ₃		
I	CH ₂ Cl ₂	bleue	-	748	454
II	id	bleue	-	115	
III	id	incolore	vert	627	459
IV	id + 2 cc MeOH	id	bleue	380	
	id + 3 cc MeOH	id	id	277	
	id + 4 cc MeOH	id	id	240	635
V	id + 5 cc MeOH	id	id	243	
	id + 6 cc MeOH	id	id	164	
	id + 7 cc MeOH	id	id	100	
	id + 8 cc MeOH	id	id	80	300
VI	id + 9 cc MeOH	id		47	
	id + 10 cc MeOH			25	
	id + 11 cc MeOH			10	

Le produit donnant la coloration bleue avec le réactif de Keller (17) a un spectre U. V. quasi identique à celui de la mossambine : $\lambda_{\max}$ 228 m μ log ϵ 4, 04; 295 m μ log ϵ 3, 98; 329 m μ log ϵ 4, 12.

La mossambine et la condylocarpine ne se colorent pas avec le réactif de Keller. Ces deux alcaloïdes sont cependant différenciés par la réaction fournie par l'acide nitrique, bleu intense virant au vert pour la mossambine, vert puis jaune pour la condylocarpine.

En utilisant la chromatographie sur kieselgel, nous avons isolé très peu de condylocarpine, mais 1.848 mg de mossambine pure. Pour obtenir ce dernier alcaloïde, la chromatographie est nécessaire mais insuffisante. La cristallisation fractionnée dans le mélange CH₂Cl₂-éther de pétrole est indispensable pour obtenir des produits purs. L'éther de pétrole ne peut être ajouté que très prudemment pour éviter toute précipitation.

Une dernière cristallisation s'opère dans le mélange CH₂Cl₂-acétone.

2. L'extrait de 48,9 g est repris à l'acétone avec un peu de CH₂Cl₂. On ajoute à chaud à cette solution 20 g d'acide oxalique solubilisé dans un minimum d'acétone. Après refroidissement, on filtre le précipité pour obtenir 18,815 g d'oxalates (B) bruns et des eaux-mères oxaliques (A).

1° Traitement des oxalates (B) cristallins.

Les oxalates (B) séchés sont repris au méthanol chaud. Après filtration on en retire un insoluble de 7 g.

a) Oxalates (B) solubles dans le méthanol.

Après concentration de la solution méthanolique, on dilue par l'eau ammoniacale et l'on extrait successivement par du chlorure de méthylène et du chloroforme. Après lavage à l'eau jusqu'à neutralité, les solvants sont rassemblés, séchés sur sulfate de sodium et mis à sec. La cristallisation s'effectue dans le chlorure de méthylène. On obtient ainsi 2,5 g de tombozine dont les cristaux se forment à la surface du solvant.

b) Oxalates (B) insolubles dans le méthanol.

Les 7 g d'oxalates sont repris par l'eau ammoniacale et extraits par du chloroforme. Après lavage à l'eau, la solution chloroformique est mise à sec. Rendement 3 g.

Par cristallisation d'abord dans un mélange d'un peu de chloroforme, d'éther sulfurique et d'éther de pétrole, ensuite dans du méthanol pur, on obtient 2 g de cristaux dont les caractéristiques répondent à celles de la β -yohimbine.

Les eaux-mères, sont mises à sec et chromatographiées sur alumine : la fraction étherée fournit la yohimbine, la fraction méthanolique, la β -yohimbine.

2° Traitement des eaux-mères oxaliques (A). (Tableau n° 4)

Les eaux-mères oxaliques (A) mises à sec (50 g) sont reprises au méthanol-chlorure de méthylène (1 : 1) et soumises à une précipitation fractionnée par l'éther de pétrole 40°-60°. Il en résulte une fraction soluble (S) et un précipité (I) de 30 g. Celui-ci est solubilisé dans le méthanol et précipité par l'éther sulfurique. Il fournit un dépôt noir résineux (I_1) qui est éliminé, et une fraction soluble (S_1) qui, mise à sec et traitée de la même manière par les mêmes solvants, donne une fraction soluble jaune claire (S_2) et un insoluble jaune (I_2).

Les chromatoplaques des fractions (S) et (I_2) signalent la présence de deux alcaloïdes se colorant en rouge par l'acide nitrique, les autres fractions ne donnent que très faiblement cette coloration.

a) Fraction S.

20 g d'oxalates sont transformés en base par l'ammoniaque et extraits par le chloroforme. La phase organique est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre et distillée.

L'extrait (11 g) est repris à l'acétate d'éthyle et fractionné par l'éther sulfurique. On obtient de la sorte une fraction insoluble et une

Traitement des eaux-mères oxaliques (A)

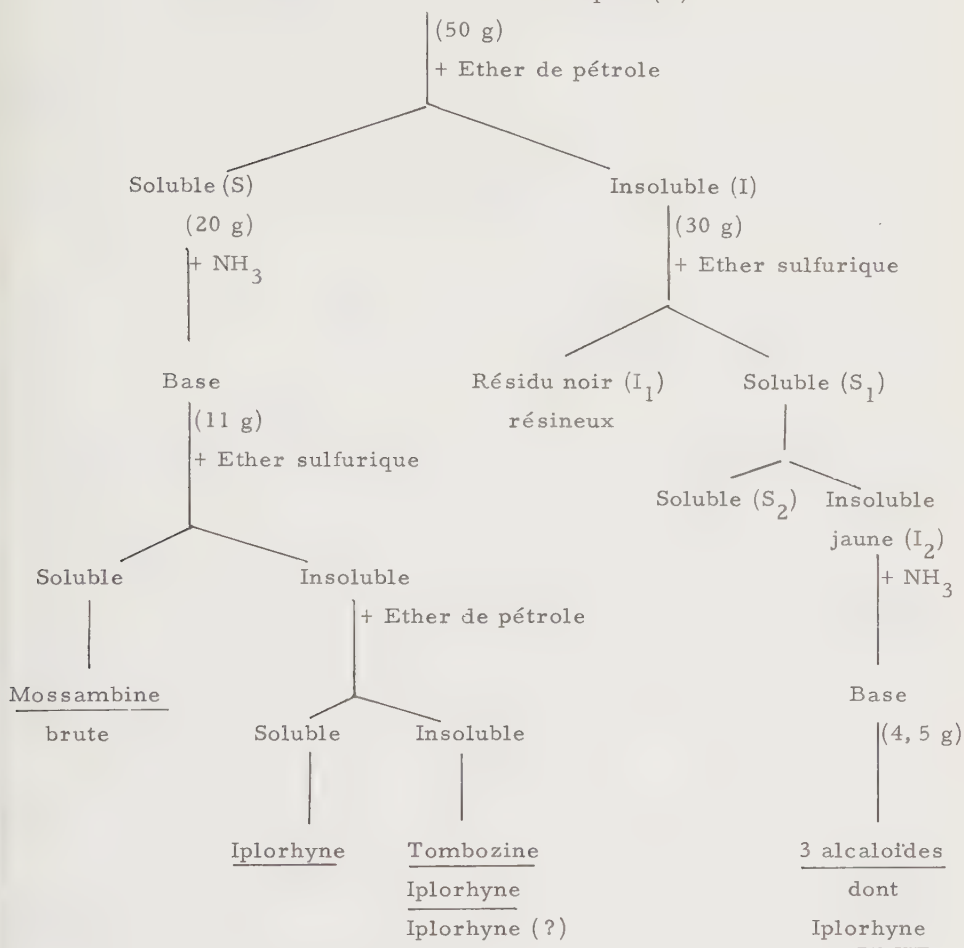


Tableau 4.

fraction soluble. Cette dernière fournit par concentration de la mossamine brute. Les eaux-mères sont chromatographiées sur 20 g de silice avec le résultat suivant :

Fractions	Test HNO_3	
	Coloration - rouge	Alcaloïdes
Benzène	-	-
CH_2Cl_2	-	+
Ether sulfurique	+	+
Ether sulfurique - MeOH	+	+

Après addition d'éther de pétrole aux deux dernières fractions du tableau, on obtient un précipité et une fraction soluble.

La fraction soluble est mise à sec. L'extrait, repris par l'acétate d'éthyle additionné d'un peu d'éther de pétrole chaud, livre 30 mg d'un produit cristallisé impur, jaune clair, dénommé iplorhyne.

Le précipité est chromatographié sur alumine neutre d'activité II.

Fractions	Test HNO_3	
	Coloration - rouge	Alcaloïdes
Benzène	-	-
Ether sulfurique	-	Tombozine
CHCl_3	+	Iplorhyne (5 mg)
CH_3OH	+	+

Le méthanol fournit 20 mg d'un alcaloïde impur donnant également la coloration rouge à l'acide nitrique mais d'un R_f différent de l'iplorhyne.

b) Fraction I_2 .

b) Fraction I₂.

L'oxalate jaune insoluble (I₂) est transformé en base par l'ammoniaque et extrait par le chloroforme. Le solvant organique est lavé à l'eau distillée, séché sur sulfate de soude, puis mis à sec (4,5 g).

L'extrait est soumis à une chromatographie dans une colonne de silice de 30 cm de haut et 1 cm de diamètre.

Fractions	Test HNO ₃ Coloration - rouge	Alcaloïdes
C ₆ H ₆	-	-
C ₆ H ₆ - éther sulfurique	-	++ (3 alcaloïdes)
Ether sulfurique	+	++ (3 alcaloïdes) dont l'iplorhyne
CH ₃ OH	très faible	+

La fraction éther sulfurique possède 3 alcaloïdes dont l'un donne une coloration rouge à l'acide nitrique. Il représente environ 70 % de la quantité totale de cette fraction. La purification de l'iplorhyne se fera par le sel di-p-toluy-1 tartrate.

II. Structure d'alcaloïdes connus.

β-YOHIMBINE.

F 234 - 235°, avec décomposition

[α]_D - 13° (CHCl₃, c = 0,70)

[α]_D - 50° (pyridine, c = 0,46)

Analyse élémentaire pour $C_{22}H_{26}O_3N_2 \cdot 1/2 H_2O$

calculé : C % 69, 44; H % 7, 48; O % 15, 36; N % 7, 71

trouvé : C % 69, 31; H % 7, 99; O % 15, 19; N % 8, 09

Le spectre U. V. est indolique :

$\lambda_{\max}$ 222 m μ log ϵ 4, 58

280 m μ log ϵ 3, 58

Le spectre I. R. montre un pic assez large dans la région des hydrogènes mobiles; trois petits pics à 2.890 cm^{-1} situant l'hydrogène du carbone 3 en position α , un pic à 1.740 cm^{-1} d'un CO-ester non conjugué, et un pic à 747 cm^{-1} d'un benzène ortho-substitué.

L'identité de ce produit avec la β -yohimbine a été confirmée par le point de fusion en mélange avec un échantillon de β -yohimbine pure, provenant des Laboratoires de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT.

YOHIMBINE.

F 235° ; $[\alpha]_D + 109^\circ$ (pyridine); $[\alpha]_D + 1^\circ$ ($CHCl_3$, $c \approx 0,86\%$)

Analyse élémentaire pour $C_{21}H_{26}O_3N_2$:

calculé : C % 71, 15; H % 7, 39; N % 7, 90; O % 13, 54

trouvé : C % 70, 96; H % 7, 44; N % 8, 05; O % 13, 86

Le spectre U. V. est indolique :

$\lambda_{\max}$ 221 m μ log ϵ 4, 57

278 m μ log ϵ 3, 85

289 m μ log ϵ 3, 75

Le spectre I. R. montre deux pics dans la région des hydrogènes mobiles, trois petits pics à 2.890 cm^{-1} situant l'hydrogène du carbone 3 en position α , un pic à 1.740 cm^{-1} d'un CO-ester non conjugué et un pic à 755 cm^{-1} d'un benzène ortho-disubstitué.

Ces caractères ainsi que le point de fusion mélangé montrait que nous sommes bien en présence de yohimbine.

III. Structure d'alcaloïdes inconnus.

a. IPLORHYNE.

Préparation du sel Di-p-toluyl-1 tartrate de l'iplorhyne.

240 mg de base brute provenant de la chromatographie de la fraction I₂, ainsi que 30 mg de base extraite auparavant sont solubilisés dans quelques cc de chlorure de méthylène.

200 mg d'acide di-p-toluyl-1 tartrique solubilisés dans l'éthanol sont ajoutés goutte à goutte à la base jusqu'à pH très légèrement acide.

Par concentration, le sel cristallise. On opère quatre cristallisations successives pour obtenir finalement 300 mg de produit pur.

Caractéristiques :

F. 197°; $[\alpha]_D + 119, 5^\circ$ (CH₂Cl₂ - EtOH) (1 : 1); (c = 0, 58 %)

Analyse élémentaire :

trouvé : C % 65, 28; H % 6, 29; O % 24, 62; N % 3, 80

calculé pour C₄₃H₅₀O₁₂N₂ soit C₂₃H₃₀O₃N₂, C₂₀H₁₈O₈, H₂O
C % 65, 63; H % 6, 40 O % 24, 39; N % 3, 56

calculé pour C₄₂H₄₄O₁₂N₂ soit C₂₂H₂₆O₄N₂, C₂₀H₁₈O₈
C % 65, 61; H % 5, 76; O % 24, 97; N % 3, 64.

L'iplorhyne base.

70 mg de di-p-toluyl-1 tartrate sont transformés en base par le bicarbonate de sodium et extraits par du chloroforme. Le solvant organique est lavé, séché et mis à sec (35 mg).

La base est très soluble dans tous les solvants organiques à l'exception de l'éther de pétrole 40°-60° ou l'iplorhyne se présente sous forme de poudre blanche.

F. 165°; $[\alpha]_D + 74$ (CHCl_3 , $c = 1,2\%$).

Le spectre U. V. (fig. 2) est celui d'une N-méthylindoline.

$\lambda_{\max}$ 257 m μ $\log \epsilon$ 3,79

300 m μ $\log \epsilon$ 3,22

L'addition de soude ou d'acide chlorhydrique ne provoque aucun déplacement des maximums du spectre.

Le spectre I. R. (fig. 2) montre un pic à 2.950 cm^{-1} , un pic élargi et à peine dédoublé dans la région des CO à 1.761 cm^{-1} , un pic dans la région des doubles liaisons à 1.613 cm^{-1} .

Le spectre R. M. N. (fig. 3)

Le spectre de masse effectué par la méthode "inlet system" donne un poids moléculaire de 382, mais ne montre aucun autre pic caractéristique.

Iodométhylate d'iplorhyne.

30 mg de base de l'iplorhyne, provenant de la décomposition du sel di-p-toluyl-1 tartrate, sont solubilisés dans 1 cc de méthanol et 0,5 cc d'iodure de méthyle. Après deux heures de contact au bain-marie tiède, la solution est évaporée à sec et l'iodométhylate cristallise dans le chlorure de méthylène.

F. 217° (avec décomposition); $[\alpha]_D + 60^\circ$ (CH_3OH , $c = 0,6\%$)

Analyse élémentaire :

1) trouvé : C % 48,73; H % 5,25; O % 15,56; N % 5,18; I % 22,56
total ; 93,28 %

2) trouvé : C % 52,54; H % 5,83

calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{29}\text{O}_4\text{N}_2\text{I}$: C % 52,67; H % 5,57; O % 12,20; N % 5,34;
I % 24,201

calculé pour $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{O}_3\text{N}_2\text{I}$: C % 54,96; H % 6,34; O % 9,15; N % 5,34;
I % 24,199.

Le spectre U. V. (fig. 2) est celui d'une N-méthyl indoline.

$$\lambda_{\max} 257 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,79$$
$$300 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,22$$

Le spectre I. R. montre un nouveau pic à 3.200 cm^{-1} , un pic doublé à 1.761 cm^{-1} et à 1.742 cm^{-1} dans la région des $\text{C} = \text{O}$ et un pic à 1.613 cm^{-1} attribué à un enchaînement indolique.

Microhydrogénation de l'iodométhylate de l'iplorhyne.

Poids de l'alcaloïde : 7, 045 mg.

Poids de l'oxyde de platine : 10 mg.

Solvant utilisé : éthanol

Après deux heures de fonctionnement, on ne constate aucune absorption d'hydrogène.

Après filtration sur papier muni d'un peu de célite on récupère l'iodométhylate de départ. L'identification du dérivé se fait par fusion mélangée et comparaison des spectres I. R.

Acétylation de l'iodométhylate de l'iplorhyne.

A 20 mg d'iodométhylate d'iplorhyne, on ajoute 0,5 cc d'anhydride acétique et 0,5 cc de pyridine. Après 18 h. de contact à l'obscurité, la solution est reprise à l'eau glacée alcalinisée par le bicarbonate de sodium et extraite par le chloroforme.

Les eaux-mères contiennent un peu d'alcaloïde, la solution aqueuse est mise à sec et reprise trois fois par un mélange méthanol-chloroforme.

Les fractions sont rassemblées et mises à sec. L'iodométhylate obtenu présente un spectre I. R. identique du produit de départ.

b. CONDYLOCARPINE.

Extraction.

9 kg 500 d'écorces de tronc, extraits par l'éther de pétrole et ensuite par l'éther sulfurique, sont alcalinisés par l'ammoniaque à 5 % et le carbonate neutre de sodium à 1 % et extraits pendant 24 h. par l'éther sulfurique.

L'extraction est continuée à reflux par une nouvelle charge d'éther sulfurique, pendant un jour.

La première extraction éthérée, reprise par l'acide acétique à 10 %, est alcalinisée par le carbonate de sodium et extraite par l'éther sulfurique.

La solution organique lavée, séchée et mise à sec, fournit 6,8 g d'alcaloïdes bruts.

La deuxième extraction, traitée de la même manière, livre 4,6 g d'alcaloïdes bruts.

Soit 11,4 g d'alcaloïdes totaux.

Les 6,8 g d'alcaloïdes sont solubilisés à chaud dans le benzène. Après refroidissement, la solution est filtrée et traitée par 4 volumes d'éther de pétrole 40°-60°. Un flocculat de 1,9 g est filtré et la solution est chromatographiée sur 50 g d'alumine neutre d'activité I.

L'élution se poursuit avec le même mélange de solvants pour donner 563 mg de condylocarpine brute. Les éluions suivantes n'ont livré aucun produit cristallisé.

La deuxième fraction de 4,6 g ne possédait que des traces de condylocarpine.

La Condylocarpine.

Par cristallisation dans l'éther sulfurique on obtient 210 mg de condylocarpine pur.

Caractéristiques :

F. 160° , $[\alpha]_D + 876^{\circ}$ (CHCl_3)

Le spectre U.V. montre trois maximums

λ_{max} 226 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,00

293 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,01

325 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,10

Le spectre I.R. présente les mêmes bandes que la mossambine dans la région des $\text{C} = \text{O}$.

c. TOMBOZINE.

La tombozine est obtenue à partir des oxalates solubles dans le méthanol.

F. 235° (prismes) F. $270-271^{\circ}$ (aiguilles); $[\alpha]_D + 35^{\circ}$ (CH_3OH , $c = 1,04 \%$).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$:

calculé : C % 77,52; H % 7,53; N % 9,51

trouvé : C % 77,21; H % 7,48; N % 9,54

Détermination d'un groupe $\text{C}-\text{CH}_3$.

Le spectre U.V. est typiquement indolique :

λ_{max} 227 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,57

282 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 3,87

Le spectre I.R. est identique à celui du desformoakuammidinol : aucun pic dans la région des 1.700 cm^{-1} mais bien à 3.300 cm^{-1} correspondant à une fonction hydroxyle.

Le point de fusion de la tombozine mélangée avec le desformoakuammidinol fourni par J. LEVY ne subit aucune dépression.

Acétylation de la tombozine.

Préparation. - 100 mg de tombozine sont dissous dans 3 cc de

pyridine distillée sur KOH et 2 cc d'anhydride acétique redistillé. Le ballon est fermé hermétiquement et mis à l'obscurité pendant 12 h. Puis la solution est extraite par l'éther sulfurique après reprise à l'eau ammoniacale. La solution organique est lavée soigneusement à l'eau jusqu'à pH 7, séchée et amenée ensuite à sec. Le ballon est laissé sous vide pendant 1 h. afin d'éliminer les dernières traces de pyridine.

Deux cristallisations dans l'éther sulfurique permettent d'obtenir 70 mg du dérivé O-acétyl-tombozine.

Caractéristiques :

F. 223° , $[\alpha]_D + 8,4^{\circ}$ (CH_3OH , $c = 1,84$)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{O}_2\text{N}_2$:

calculé : C % 74,97; H % 7,19; N % 8,33

trouvé : C % 75,02; H % 7,24; N % 8,45

Le spectre U.V. est indolique :

λ_{max} 226 m μ log ϵ 4,55

283 m μ log ϵ 3,85

Le spectre I.R. est identique à celui de l'O-acétyl desformoakuammidinol et montre les bandes à 1.715 cm^{-1} et 1.220 cm^{-1} caractéristique de l'acétylation.

Le point de fusion mélangé de l'O-acétyl tombozine et du dérivé acétyl du desformoakuammidinol ne subit aucune dépression ce qui confirme leur identité.

Iodométhylate de tombozine.

Préparation. - 100 mg de tombozine sont solubilisés dans le méthanol auquel on ajoute un excès d'iodure de méthyle. Après un reflux très doux de deux heures au bord du bain-marie, la solution est mise à sec sous vide et reprise à l'acétone. L'iodométhylate de tombozine cristallise dans ce solvant. Rendement 87 mg.

Caractéristiques :

F. 279°; $[\alpha]_D + 14^\circ$ (eau, $c = 0,36$)

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{25}ON_2I$:

calculé : C % 55,05; H % 5,77; I % 29,08

trouvé : C % 55,32; H % 5,82; I % 29,11

Spectre U.V. indolique :

$\lambda_{\max} 227 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,55$

$282 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,85$

d. MOSSAMBINE.

- F. 240°, $[\alpha]_D - 498^\circ$ (chloroforme $c = 0,72$)

- Base blanche, cristallise dans l'acétone ou dans le méthanol.

- Bonne solubilité dans le chlorure de méthylène.

- Sublime sous vide poussé vers 200°.

- Poids moléculaire déterminé par titration potentiométrique : 331,72.

- pK_a : 7,12 dans le méthylcellosolve.

- Le spectre U.V. présente trois maxima d'absorption :

$230 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,08$

$300 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,03$

$330 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,22$

- Le spectre I.R. est caractérisé par la présence de deux bandes respectivement à $1,653 \text{ cm}^{-1}$ et à $1,603 \text{ cm}^{-1}$.

- Les réactions de coloration :

acide nitrique : bleue

réactif de Keller : incolore

sulfate cérique : violet

- La mossambine possède un groupe $O-CH_3$

trouvé 9,23, calculé 9,17

- Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{22}O_3N_2$:

calculé : C % 70, 98; H % 6, 55; N % 8, 25

trouvé : C % 71, 25; H % 6, 61; N % 8, 26

Action du Zn en milieu sulfurique : dihydro 2-16 mossambine.

Préparation :

100 mg de mossambine

15 g de zinc (Merck)

100 cc d'acide sulfurique à 10 %

La poudre de zinc est lavée par une solution saturée de sulfate de cuivre et rincée à l'eau distillée. Le zinc ainsi traité est conservé en présence d'eau distillée.

100 mg de mossambine sont solubilisés par 10 cc d'acide sulfurique à 10 %. On y ajoute le Zn (Cu) par petites portions, ce qui provoque un dégagement d'hydrogène. La réaction se poursuit à froid et sous agitation magnétique pendant 24 h. Afin de maintenir constant un certain dégagement, on ajoute de temps à autre un peu de Zn (Cu) et un peu d'acide.

Après filtration, la solution est alcalinisée par le carbonate de sodium, additionnée d'un peu d'ammoniaque et extraite successivement par l'éther sulfurique et le chloroforme. Après lavage à l'eau jusqu'à pH 7, les deux solvants sont distillés. Rendement 83 mg.

La purification s'opère sur colonne d'alumine neutre d'activité II, en employant successivement le chlorure de méthylène, l'éther sulfurique, le chloroforme et le méthanol.

La fraction étherée livre 45 mg d'un produit pur que l'on prépare pour l'analyse.

Par cristallisation dans l'éther sulfurique, on obtient de la sorte des cristaux très fins. Ils peuvent également être obtenus, mais beaucoup moins rapidement dans de l'acétate d'éthyle sous la forme de prismes. On recueille ainsi 30 mg de dihydro 2-16 mossambine.

Caractéristiques :

F. 197-198°, $[\alpha]_D + 24^\circ$ (chloroforme, $c = 0,63$)

Analyse élémentaire pour $C_{20}H_{24}O_3N_2$:

calculé : C % 70,56; H % 7,10

trouvé : C % 70,83; H % 6,97

Le spectre U. V. est indolinique :

$\lambda_{\max}$ 241 m μ log ϵ 3,92

298 m μ log ϵ 3,72

Le spectre I. R. possède un pic caractéristique à 1.730 cm^{-1} correspondant à un CO-ester non conjugué.

Microhydrogénation catalytique de la dihydro 2-16 mossambine.

Poids de la dihydro 2-16 mossambine	7,918 mg
Poids du catalyseur (platine Adams)	6 mg
Volume du solvant (alcool à 96°)	3 cc
Volume d'hydrogène théoriquement absorbé pour une double liaison hydrogénable	0,53 ml
Volume d'hydrogène absorbé	0,65 ml
Valeur corrigée	0,559 ml

Conclusion : présence d'une double liaison.

N. B. Ceci a été vérifié par spectrographie de masse ($M = 342$)

Poids moléculaire au spectre de masse 342

Spectre U. V. ; indolinique

$\lambda_{\max}$ 245 m μ log ϵ 3,911

298 m μ log ϵ 3,51

Spectre I. R. La bande à 1.730 cm^{-1} existe toujours.

Action de l'hydrure d'Aluminium-Lithium.

Préparation :

600 mg de mossambine

200 mg de tétrahydrofurane anhydre et déperoxydé

1,5 g de LiAlH_4

La réduction s'effectue par chauffage à reflux pendant 40 h. L'opération terminée, l'excès d'hydrure est détruit par l'éther sulfurique humide, par l'eau ensuite. 50 cc d'acide chlorhydrique 2N sont ajoutés et le tétrahydrofurane est éliminé complètement par distillation sous vide. On acidifie encore légèrement la solution aqueuse par 50 cc de HCl 2N. Après addition de 20 g de sel de seignette, préalablement dissous, la solution est alcalinisée par de la soude concentrée et extraite par l'éther sulfurique. Après lavage à l'eau jusqu'à pH 7, le solvant est évaporé complètement sous vide. Rendement : 320 mg.

Le produit brut est purifié par chromatographie sur colonne d'alumine standard. Les fractions provenant du chlorure de méthylène et du chloroforme livrent 175 mg de produit. Par cristallisation dans le chlorure de méthylène et le benzène, on obtient finalement 150 mg.

Caractéristiques :

F. 226° , $[\alpha]_D - 70^\circ$ (chloroforme-méthanol 1-2, $c = 0,63$)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{ON}_2$ (294, 382) :

calculé : C % 77,51; H % 7,53; N % 9,51

trouvé : C % 76,8; H % 7,54; N % 9,10

Poids moléculaire au spectre de masse : 294.

Le spectre U.V. est indolinique :

λ_{max} 245 m μ log ϵ 3,85

301 m μ log ϵ 3,50

Le spectre I.R. présente deux bandes d'insaturation respectivement à 1.640 cm^{-1} et à 1.620 cm^{-1} .

Acétylation de la mossambine réduite à LiAlH_4 .

Préparation :

50 mg de mossambine réduite à LiAlH_4

2 cc d'anhydride acétique redistillé

3 cc de pyridine, préalablement distillée sur KOH en pastilles.

La ballon bien bouché est mis à l'obscurité pendant 12 h. Après avoir ajouté de l'eau glacée et alcalinisé par l'ammoniaque, on extrait par l'éther sulfurique. Le solvant lavé à l'eau distillée est mis à sec. Le produit est cristallisé dans l'éther sulfurique, on obtient 25 mg de produit homogène donnant une seule tache au chromatoplaque.

Caractéristiques :

F. 178° , $[\alpha]_D - 104^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1$)

L'analyse correspond à $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$:

calculé : C % 72,99; H % 6,92; N % 7,40; O % 12,69

trouvé : C % 73,10; H % 7,04; N % 7,22; O % 12,45

Le spectre U. V. présente un maximum à $250 \text{ m}\mu \log \epsilon 4,17$ et un épaulement à $280 \text{ m}\mu \log \epsilon 3,49$

Le spectre I. R. montre une bande à 1.740 cm^{-1} caractéristique d'un CO-ester non conjugué, une bande acétoxyle à 1.250 cm^{-1} , une bande amide à 1.670 cm^{-1} et à 1.611 cm^{-1} une bande d'insaturation.

Microhydrogénation catalytique de la mossambine réduite par LiAlH_4 .

Poids de la mossambine réduite	6,68 ml
Poids du catalyseur	10 ml
Volume du solvant (éthanol)	3 cc
Volume d'hydrogène théoriquement absorbé par une double liaison hydrogénable	0,50 ml
Volume d'hydrogène absorbé	1,20 ml
Volume corrigé	1,04 ml

Conclusion : Présence de deux doubles liaisons. Ce qui a été vérifié par spectrographie de masse ($M = 294$).

Décarbométhoxymossambine.

Préparation. - 200 mg de mossambine sont hydrolysés par l'acide chlorhydrique 3N en tube scellé sous vide pendant 2 1/2 h. à 110°. L'hydrolysate est repris par l'eau distillée alcalinisée par l'ammoniaque et extrait par l'éther sulfurique. La solution étherée est lavée à l'eau distillée par petits volumes et séchée sur sulfate de sodium anhydre. Après filtration, la solution n'est pas mise à sec, mais par concentration lente la décarbométhoxymossambine cristallise immédiatement. Elle est séchée pendant 24 h. à basse température sous vide poussé.

Caractéristiques :

F. 190°, $[\alpha]_D - 298^\circ$ (CHCl_3 , $c = 1, 14$)

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{ON}_2$:

calculé : C % 77, 10; H % 7, 19; O % 5, 71; N % 9, 99

trouvé : C % 76, 90; H % 7, 22; O % 5, 90; N % 9, 76

C % 77, 37; H % 7, 36 N % 10, 09

Le spectre U. V. se présente comme celui d'une indolénine $\alpha\beta\beta$ trisubstituée

λ_{max} 220 $m\mu$ $\log \epsilon$ 4, 32

262 $m\mu$ $\log \epsilon$ 3, 84

Par addition d'une ou deux gouttes de soude, le spectre reste inchangé.

Par addition de quelques gouttes d'acide chlorhydrique on obtient :

λ_{max} 221 $m\mu$ $\log \epsilon$ 4, 18

244 $m\mu$ $\log \epsilon$ 3, 60

Spectre I. R.

Aucun pic dans la région de 1.700 cm^{-1} . Un seul pic à 1.587 cm^{-1} correspondant à C = N.-

L'acide nitrique ne donne pas de coloration; le $\text{Ce}^{\text{iv}}\text{SO}_4$, brun-rouge.

Réduction de la décarbométhoxymossambine par KBH_4 .

Préparation. - 90 mg de décarbométhoxymossambine sont mis en solution dans le méthanol. On y ajoute par petites fractions, 500 mg de KBH_4 . La réaction se fait sous agitation constante pendant 12 h. Après addition d'eau et évaporation du méthanol sous vide, la solution est acidifiée par HCl 2N, ce qui a pour effet de solubiliser les sels de bore. Après alcalinisation par la soude, on extrait par l'éther sulfurique. La solution éthérée est lavée à l'eau, séchée sur sulfate de sodium anhydre puis mise à sec. L'extrait est repris par très peu de chlorure de méthylène et déposé en glacière. On récolte 15 mg de cristaux.

Caractéristiques :

F. 215-216°, $[\alpha]_D - 62^\circ$ ($\text{CHCl}_3 - \text{CH}_3\text{OH}$ (1 : 1), $c = 0,44$).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{ON}_2$:

calculé : C % 76,65; H % 7,85

trouvé : C % 76,01; H % 7,88

Le spectre U.V. est typiquement indolique ;

λ_{max} 227 m μ log ϵ 4,39

283 m μ log ϵ 3,72

289 m μ log ϵ 3,71

Le spectre I. R., la bande 1.587 cm^{-1} a disparu. On n'a réussi qu'une seule fois la préparation de ce produit.

Microhydrogénation catalytique de la mossambine.

Poids de mossambine	12,19 mg
Poids du catalyseur (platine Adams)	10,9 mg
Volume du solvant (méthanol)	4, cc
Volume d'hydrogène théoriquement absorbé pour une double liaison hydrogénable	0,81 cc
Volume d'hydrogène absorbé	1,37 cc

La solution alcoolique, privée du catalyseur par filtration sur Kieselguhr, puis mise à sec, ne donne pas un produit homogène. Malgré les nombreux essais effectués, nous ne sommes pas parvenus à obtenir un produit pur et cristallisé.

Spectre U. V.

$\lambda_{\max}$ 230 m μ log ϵ 3,89

300 m μ log ϵ 3,83

330 m μ log ϵ 3,89

Ce spectre est quasi identique à celui de la mossambine.

Réaction de coloration :

HNO₃ : vert

Ce^{iv}SO₄ : gris puis incolore.

Sur le produit brut on a essayé la méthode Kuhn-Roth modifiée. Deux taches apparaissent, à la chromatographie sur papier, correspondant respectivement aux acides acétiques et propionique. Une autre tache, située au point de départ, n'a pu être identifiée.

Acétylation de la mossambine.

Préparation :

56 mg de mossambine sublimée

2 cc d'anhydride acétique redistillé

3 cc de pyridine préalablement distillée sur KOH en pastilles

Le ballon bien bouché est mis à l'obscurité pendant 17 h. Après avoir ajouté de l'eau glacée alcalinisée par l'ammoniaque, la solution est extraite par l'éther sulfurique. Le solvant est lavé à l'eau distillée, par petits volumes, jusqu'à pH 7, et distillé sous vide jusqu'à siccité.

Le résidu de la distillation est repris plusieurs fois au chlorure de méthylène afin d'éliminer toute trace d'eau. Finalement, on obtient un produit incolore, qui est repris par 2 cc d'éther sulfurique. A cette solution on ajoute goutte à goutte de l'éther de pétrole 40°-60° jusqu'à léger trouble. Le tube à cristalliser est plongé dans la glace fondante à 0° pendant 30 minutes. Après ce temps, l'acétyl mossambine cristallise. Rendement 42 mg.

N. B. La cristallisation n'a pu être opérée que par ce procédé. Dans les autres solvants, le produit se dégrade.

Caractéristiques :

Le dérivé fond à 111° (séché sous vide à 50°), $[\alpha]_D - 523$ (CHCl_3 , $c = 0,73$).

Analyse élémentaire pour $\text{C}_{22}\text{H}_{24}\text{O}_4\text{N}_2$ (380,428) :

calculé : C % 69,45; H % 6,36; O % 16,82; N % 7,36

trouvé : C % 69,57; H % 6,40; O % 16,99; N % 7,20

Spectre U. V. : λ_{max} 230 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,21

293 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,12

329 $\text{m}\mu$ $\log \epsilon$ 4,23

Le spectre I. R. présente une bande à 1.740 cm^{-1} d'un CO-ester non conjugué et à 1.250 cm^{-1} , une bande acétoxyde.

Hydrogénation catalytique de l'O-acétylmossambine.

L'hydrogénation catalytique de l'O-acétylmossambine par le Platine (Adams) dans l'acétate d'éthyle montre, après 18 h. une absorption d'une mole d'hydrogène.

La chromatographie fait apparaître trois taches d'égale importance que nous n'avons pu séparer.

Iodométhylate de mossambine.

Préparation. - 100 mg de mossambine sont solubilisés dans la méthanol. On y ajoute une quantité d'iodure de méthyle supérieure à la quantité théorique. Après un reflux très doux de 4 h. au bord du bain-marie, la solution est évaporée jusqu'à siccité. La ballon est laissé sous vide pendant un certain temps. Par addition de très peu de méthanol, on obtient un produit cristallin.

Caractéristiques :

F. 247° , $[\alpha]_D - 408^{\circ}$ (CH_3OH , $c = 0,7$)

analyse élémentaire pour $C_{21}H_{25}O_3N_2I$:

calculé : C % 52, 50; H % 5, 24; I % 26, 42

trouvé : C % 53, 25; H % 5, 24; I % 26, 64.

Spectres U. V. :

a) dans l'éthanol, le spectre est quasi identique à celui de la mossambine :

$\lambda_{\max}$ 220 m μ log ϵ 4, 31

290 m μ log ϵ 3, 98

325 m μ log ϵ 4, 10

b) dans KOH éthanolique :

$\lambda_{\max}$ 275 m μ log ϵ 4, 04

282 m μ log ϵ 4, 04

c) dans H_2O distillée :

$\lambda_{\max}$ 220 m μ log ϵ 4, 82

270 m μ log ϵ 4, 01

d) dans KOH N (eau) :

$\lambda_{\max}$ 277 m μ log ϵ 4, 78

287 m μ log ϵ 4, 71

Le spectre I. R. présente une bande à 1.698 cm^{-1} , caractéristique d'un carbonyle.

Chlorométhylate de mossambine.

Préparation. - Une solution méthanolique d'iodométhylate de mossambine est versée sur Amberlite IRA 400 (forme Cl^-), mise à sec et reprise par un ou deux cc de méthanol. On y ajoute goutte à goutte de l'éther sulfurique tout en agitant. Le chlorométhylate cristallise immédiatement. Après filtration; il est lavé par une solution glacée d'un mélange de méthanol-éther sulfurique (1 : 1), il est séché sous vide en présence de P_2O_5 .

Caractéristiques :

F. 252° , $[\alpha]_D - 442$ (CH_3OH , $c = 0, 65$)

Analyse élémentaire pour $C_{21}H_{25}O_3N_2Cl$:

calculé : C % 64, 85; H % 6, 48; Cl % 9, 11

trouvé : C % 56, 08; H % 5, 60; Cl % 5, 71

C % 56, 33; H % 5, 77; Cl % 5, 48

L'analyse ne donne pas des résultats concordants.

Spectre U. V.

$\lambda_{\max}$ 225 m μ log ϵ 4,10

295 m μ log ϵ 3,94

330 m μ log ϵ 4,06

Le spectre I. R. présente une bande à 1.669 cm⁻¹.

Perchlorométhylate de mossambine.

Préparation. - A une solution aqueuse concentrée de chlorométhylate de mossambine on ajoute goutte à goutte une solution aqueuse saturée de perchlorate de sodium. Un précipité se forme immédiatement. Il est essoré, lavé à l'eau et mis à sécher sous vide poussé en présence de P₂O₅.

Caractéristiques :

F. 267°, $[\alpha]_D$ - 429,4° (CH₃OH, c = 0,37)

Analyse élémentaire pour C₂₁H₂₅O₇N₂Cl :

calculé : C % 55,68; H % 5,564; Cl % 7,73

trouvé : C % 55,84; H % 5,46; Cl % 7,61

Le spectre U. V. est quasi identique à celui de la mossambine

$\lambda_{\max}$ 230 m μ log ϵ 4,06

294 m μ log ϵ 4,00

330 m μ log ϵ 4,11

Spectre I. R. : bande à 1.695 cm⁻¹.

Réduction de la mossambine par KBH₄.

Préparation. - 111 mg de mossambine sont solubilisés dans le méthanol additionné de 4 gouttes d'une solution de NaOH 36 Bé. On ajoute par petites fractions, et sous agitation, 500 mg de borohydrure de potassium. La réaction se prolonge pendant 7 heures.

Après addition d'eau, le méthanol est évaporé sous pression réduite. La solution aqueuse acidifiée, puis alcalinisée par la soude, est extraite par l'éther sulfurique. La solution étherée est séchée sur sulfate de sodium puis mise à sec. La cristallisation s'opère dans l'acétone.

F. 245°. On ne constate aucune dépression par fusion en mélange avec la mossambine.

Les spectres U. V. et I. R. sont également identiques à ceux de la mossambine.

CONCLUSIONS.

Des écorces de racines du Diplorhynchus condylocarpon ssp. mossambicensis (Benth) Duvign., appartenant à la famille des Apocynacées, nous avons isolé cinq alcaloïdes indoliques : la yohimbine, la β -yohimbine, l'iplorhyne, la tombozine et la mossambine.

Des écorces de tronc de la même espèce, nous n'avons isolé qu'un seul alcaloïde indolique : la condylocarpine.

Ce travail a donc permis d'isoler, en plus de la yohimbine et de la β -yohimbine dont les structures sont bien connues, quatre nouveaux alcaloïdes. Les structures de deux d'entre eux ont pu être établies : tombozine et mossambine.

La tombozine possède un squelette de type "akuammidine" et a été identifiée au desformoakuammidinol. La stéréochimie a été déterminée à l'exception de celle de la chaîne éthylidène.

La mossambine possède un squelette de type "curane", avec un chromophore α -méthylène indoline associé à un groupement carbométhoxyl, une chaîne éthylidène et une fonction alcool secondaire. Le squelette de la mossambine, ainsi que la position de la fonction hydroxyle de l'alcool secondaire, ont été déterminés par l'étude comparative des spectres de masse des produits de transformation de la mossambine et à ceux de l'akuammicine. Les autres méthodes physiques : spectre ultraviolet, spectre infrarouge et spectre de R. M. N. ont également été mises à contribution; elles ont fourni des éléments d'information très précieux pour l'établissement de la structure.

Il résulte de cette étude que la mossambine est l'hydroxy-14 β (-) akuammicine. La stéréochimie complète de cet alcaloïde a été élucidée à l'exception de l'orientation cis-trans de la chaîne éthylidène.

L'étude de l'iplorhyne a pu seulement être abordée, faute de matière première.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) E. ABISCH et T. REICHSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 1844.
- (2) K. AGHORAMURTHY, R. ROBINSON, Tetrahedron, 1957, I, 172.
- (3) M.F. BARTLETT, E. SCHLITTLER, R. SKLAR, W. I. TAYLOR, R. L.S. AMAI, E. WENKERT, J. Am. Chem. Soc., 1960, 82, 3792.
- (4) M.F. BARTLETT, R. SKLAR, W. I. TAYLOR, E. SCHLITTLER, R. L.S. AMAI, P. BEAK, N.V. BRINGI et E. WENKERT, J. Am. Chem. Soc., 1962, 84, 622.
- (5) A.R. BATTERSBY et D.A. YEOWELL, Proc. Chem. Soc., 1961, 17.
- (6) K. BIEMANN, Mass Spectrometry. Series in Advanced Chemistry, Mc Graw Hill Book Company Inc, New York, 1962.
- (7) K. BIEMANN, A.L. BURLINGAME et D. STAUFFACHER, Tetrahedron Letters, 1962, 527.
- (8) N.G. BISSET, Annales Bogoriensis, 1958, 3, fasc.1, 105-236; 1961, 4, fasc.2, 66-134.
- (9) K. BOWDEN, I.M. HEILBRON, E.R.H. JONES, B.C.L. WEEDON, J. Chem. Soc., 1946, 39.
- (10) C. DJERASSI, Y. NAKAGAWA, H. BUDZIKIEWIEZ, J.M. WILSON, J. LE MEN, H. POISSON et M-M. JANOT, Tetrahedron Letters, 1962, 653-659.
- (11) C. DJERASSI, H. BUDZIKIEWIEZ, J.M. WILSON, J. GOSSET et J. LE MEN, Tetrahedron Letters, 1962, 235-239.
- (12) P. DUVIGNAUD, M.L. MARLIER et J. DEWIT, Bull. Soc. Roy. Bot. Belg., 1952, 84, fasc.2, 243.
- (13) P.N. EDWARDS, G.F. SMITH, J. Chem. Soc., 1960, 251; 1961, 152.
- (14) R. GOUTAREL, X. MONSEUR, et J. LE MEN, C.R. Acad. Sci., 1961, 253, 485.
- (15) R. HEGNAUER in T. SWAIN, Chemical Plant Taxonomy, Academic Press, London, 1963.
- (16) H. HEINEMAN, Ber., 1934, 67, 15.

- (17) A. HOFMANN, Helv.Chim.Acta, 1954, 37, 314.
- (18) M.-M. JANOT, Pure and Applied Chemistry, 1963, 6, 635.
- (19) M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, E. W. WARNHOFF et A. LEHIR, Bull. Soc.Chim., 1961, 637.
- (20) M.-M. JANOT, R. GOUTAREL, A. LE HIR, M. AMIN, V. PRELOG, Bull.Soc.Chim., 1952, 1085.
- (21) J. KEBYLE, H. SCHMID, P. WASER et P. KARRER, Helv.Chim. Acta, 1953, 36, 103.
- (22) J. LEVY, Thèse de Doctorat - es sciences, Paris, 1961.
- (23) J. LEVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT, Bull.Soc.Chim., 1960, 979.
- (23 bis) J. LEVY, J. LE MEN et M.-M. JANOT, C.R. Acad.Sci., 1961, 253, 131.
- (24) A. LE HIR, et R. GOUTAREL, Bull.Soc.Chim., 1953, 1023.
- (25) A. LE HIR, R. GOUTAREL et M.-M. JANOT, Ann.Pharm.Fr., 1953, 11, 546.
- (26) Y. NAKAGAWA, J.M. WILSSON, H. BUDZIKIEWIEZ, et C. DJERASSI, Chemistry and Industry, 1962, 1986.
- (27) F. PERCHERON et R. GOUTAREL, Bull.Soc.Chim., 1957, 1198.
- (28) W. PHILIPSBORN (von), K. BERNAUER, H. SCHMID, P. KARRER, Helv.Chim.Acta, 1959, 42, 461.
- (29) M. PICHON, Mém.Museum Hist.Nat.Paris, N.S., Série B, Bot., 1950, 1, 1-143.
- (30) M. PICHON, Bull.Museum, Paris, 2e série, 1947, 19, 369.
- (31) M. PICHON, Mém.Museum, Paris, N.S., 1948, 27, F. 6, 196.
- (32) M. PLAT, J. LE MEN, M.-M. JANOT, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWIEZ, L.J. DURHAM, Y. NAKAGAWA, C. DJERASSI, Tetrahedron Letters, 1962, 271.
- (33) A. SANDOVAL, F. WALLS, J.N. SHOOLERY, J.M. WILSON, H. BUDZIKIEWIEZ et C. DJERASSI, Tetrahedron Letters, 1962, 409.
- (34) M. SHAMMA et J.M. RICHEY, J.Am.Chem.Soc., 1963, 85, 2507.
- (35) G.F. SMITH et J.I. WROBEL, J.Chem.Soc., 1960, 792.
- (36) L. SPIEGEL, Chem.Ztg., 1896, 20, 970.

- (37) D. STAUFFACHER, Z.f. Angewandte Chemie, 1961, 344.
- (38) D. STAUFFACHER, Helv.Chim.Acta, 1961, 44, 2006.
- (39) F. WALLS, O. COLLERA et A. SANDOVAL, Tetrahedron, 1958, 2, 173.
- (40) E. WENKERT et D.K. ROYCHANDHURI, J.Am.Chem.Soc., 1956, 78, 6417.
- (41) E. WINTERSTEIN et G. TRIER in T. SWAIN, Chemical Plant Taxonomy, Academic Press, London, 1963.
- (42) B. WITKOP, Ann.Chem., 1943, 83, 554.
- (43) S. ZEISEL et R. FANTO, Z.f.d. Landw.Verzuchswesen in Osterreich, 1902, 5, 729.
-

TABLE DES MATIERES.

INTRODUCTION	15
ETUDE BOTANIQUE DU GENRE DIPLORHYNCHUS	19
EXTRACTION ET ISOLEMENT DES ALCALOIDES	
a. Introduction générale	23
b. Travaux simultanés	25
c. Travaux personnels	
1. Extraction des alcaloïdes des écorces de racines	26
2. Extraction des alcaloïdes des écorces de tronc	28
DETERMINATION DE LA STRUCTURE DES ALCALOIDES	
Alcaloïdes de structure connue	
Identification de la β -yohimbine et de la yohimbine	33
Alcaloïdes de structure encore inconnue	
A. Jplorhyne	37
B. Structure de la Condyllocarpine	41
C. Structure de la tombozine	45
D. Structure de la mossambine	
a. Etude du chromophore	49
b. Chaîne ethylidène	61
c. Fonction alcool secondaire	62
d. Squelette de la mossambine	64
e. Stéréochimie du cycle D et de l'hydroxyle	73
Annexe. Confirmation par spectrographie de masse de l'existence d'un méthylène exo dans le produit de réduction LiAlH_4 de la mossambine	77

PARTIE EXPERIMENTALE

Partie extractive

A. Obtention des alcaloïdes totaux	82
B. Isolement des alcaloïdes	83

Structure d'alcaloïdes connus

β -yohimbine; yohimbine	89
-------------------------------------	----

Structure d'alcaloïdes encore inconnus

Iplorhyne	91
Condyllocarpine	94
Tombozine	95
Mossambine	97

CONCLUSIONS	109
-------------------	-----

BIBLIOGRAPHIE	110
---------------------	-----

TABLE DES MATIERES	113
--------------------------	-----

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Réductions sélectives des esters ou lactones par les complexes LiAlH_4

Vu et approuvé :

Paris, le 15 décembre 1963.

Le Doyen de la Faculté des Sciences

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

Jean ROCHE

DEUXIEME THESE

Propositions données par la Faculté

Réductions sélectives des esters ou lactones par les complexes LiAlH_4

Vu et approuvé :

Paris, le 20 novembre 1963.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

Marc ZAMANSKY

Vu et Permis d'imprimer :

Le Chef de Service du Doctorat,

S. BLAYAC

Imprimerie Pénitentiaire

Directeur : R. DE LEEUW

106, avenue Ducpétiaux BRUXELLES 6.

